

2,5- VERKNÜPFTE
DI- UND TRI- BENZIMIDAZOLE
MIT KATIONISCHEN ENDGRUPPEN

von

Karl Heinz Wiesemann

aus Weiden/Opf.

*Diss. Erlangen
1983*

10830465



2,5- VERKNÜPFTE DI- UND TRI- BENZIMIDAZOLE MIT KATIONISCHEN ENDGRUPPEN

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Karl Heinz Wiesemann

aus Weiden/Opf.

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität
Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 11. 1983

Vorsitzender der

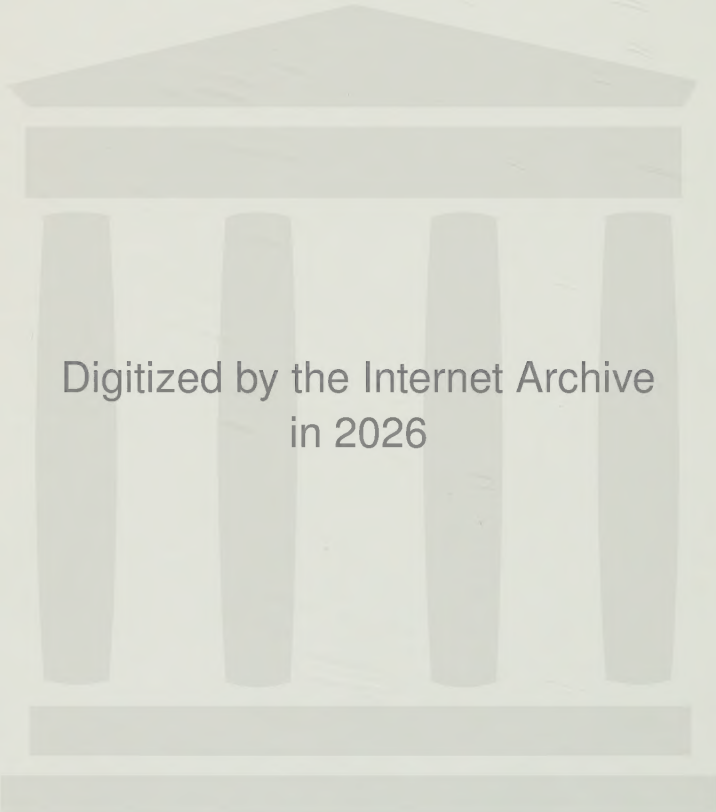
Promotionskommission : Prof. Dr. K. Jakobs

Erstberichterstatte r : Prof. Dr. O. Dann

Zweitberichterstatte r : Prof. Dr. H. Hofmann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1981 bis Juli 1983 im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. Dann, <der die Anregung zu dieser Arbeit gab, danke ich sehr herzlich für seine fördernde Unterstützung bei ihrem Fortgang und für das mir stets entgegengebrachte Vertrauen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546202_0030

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Für die Tuschezeichnungen der Formelschemen danke ich ganz
besonders meinem Freund Herrn Ottmar Pschierer, Weiden/Opf.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
Zusammenfassung.....	1
1. Theoretischer Teil.....	3
1.1. Ausgangspunkt und Zielsetzung der Arbeit (Formelübersicht).....	3
1.2. Trypsin- und Acetylcholinesterase-Inhibitoren....	6
2. Chemisch-theoretischer Teil.....	8
2.1. 2,6-Indoldicarbonitril.....	8
2.2. 2,5-Benzimidazoldicarbonitril.....	9
2.3. 2,5-Bis(2-imidazolin-2-yl)benzimidazol- dihydrochlorid.....	16
2.4. 2,5-verknüpfte Di- und Tri-benzimidazole mit kationischen Endgruppen.....	20
2.5. Phenylerweiterte Benzimidazole.....	24
2.6. 2-(6-Amidino-2-indolyl)benzimidazol.....	28
2.7. Indolverknüpfte Bisbenzimidazole.....	30
2.8. Reindarstellung von 5-(5'-Ethoxycarbonyl-2,2'-imino-bis- benzimidazol)carboxamidin-dihydrochlorid (36)....	32
2.9. Massenspektren.....	33
2.10. Infrarot-Spektren.....	34
2.11. UV-Absorptions- und Fluoreszenzspektren.....	34
2.12. Kernresonanz-Spektren.....	41

	<u>Seite</u>
3. Experimenteller Teil.....	44
3.1. Allgemeine Angaben zu präoperativen Methoden.....	44
3.2. Angaben zu Methoden, die der analytischen Charakterisierung der Substanzen dienten.....	44
3.3. Arbeitsvorschriften.....	47
2,6-Indoldicarbonitril.....	47
N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäure (1).....	48
N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäure- methylester (2).....	49
N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäure- isopropylester (3).....	50
N-(4-Brom-2-nitrophenyl)aminoacetonitril (4).....	51
N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoacetonitril (5).....	52
6-Brom-1-hydroxy-2-benzimidazolcarbonitril (6).....	53
6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarbonsäure- methylester (7).....	54
6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarbonsäure- isopropylester (8).....	55
6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarboxamid (9).....	56
1-Hydroxy-2,6-benzimidazoldicarbonitril (10).....	57
6-Amidino-1-hydroxy-2-benzimidazolcarboxamid- dihydrochlorid (11).....	58
5-Brom-2-benzimidazolcarbonitril (12).....	59
5-Cyan-2-benzimidazolcarboxamid (13).....	60
2-Carbamoyl-5-benzimidazolcarbmethoxethoximid- dihydrochlorid (13 a).....	62
2,5-Benzimidazoldicarbonitril (14).....	63
5-Amidino-2-benzimidazolcarboxamid- hydrochlorid (15).....	65

5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolcarboxamid (16).. 2,5-Bis(2-imidazolin-2-yl)benzimidazol- trihydrochlorid (17).....	67 68
4-Amino-3-nitrobenzolcarbmethoxethoximid- hydrochlorid.....	70
4-Amino-3-nitrobenzolcarbmethoxethoximid-Base.....	70
2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-2-imidazolin.....	70
5-[5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-2- benzimidazolcarboxamid-trihydrochlorid (18).....	71
2-(2-Imidazolin-2-yl)-5-[5-(2-imidazolin-2-yl)- 2-benzimidazolyl] benzimidazol-tetrahydrochlorid (19).	73
2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-5-(2-imidazolin-2-yl)- benzimidazol-dihydrochlorid (20).....	74
2-(3,4-Diaminophenyl)-5-(2-imidazolin-2-yl)- benzimidazol-trihydrochlorid (21).....	75
5-(5-[5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]- -2-benzimidazolyl)-2-benzimidazolcarboxamid- tetrahydrochlorid (22).....	76
2-[2-(2-Imidazolin-2-yl)-5-benzimidazolyl]-5- -[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]- benzimidazol-pentahydrochlorid (23).....	77
2-(4-Aminophenyl)-2-imidazolin-hydrogensulfat (24)...	78
2-(4-Cyanphenyl)-2-imidazolin-hydrochlorid (25).....	79
2-(4-Methoxethoximinocarbonylphenyl)- 2-imidazolin-dihydrochlorid (25 a).....	80
5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)- phenyl]-benzimidazol-trihydrochlorid (26).....	81
5-[5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]- 2-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl] benzimidazol-tetra- hydrochlorid (27).....	82

	<u>Seite</u>
2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-5-[5-(2-imidazolin-2-yl)- 2-benzimidazolyl] benzimidazol-trihydrochlorid (28)..	83
2-[4-(2-Imidazolin-2-yl)phenyl]-5-benzimidazol- carbonitril-dihydrochlorid (29).....	84
6-Cyan-2-indolcarbonsäure-2'-nitroanilid (30).....	85
2-(6-Cyan-2-indolyl)benzimidazol (31).....	86
2-(6-Amidino-2-indolyl)benzimidazol- dihydrochlorid (32).....	87
5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-⟨6-[5-(2-imidazolin-2-yl)- 2-benzimidazolyl]-2-indolyl⟩ benzimidazol-tetra- hydrochlorid (33).....	88
5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-⟨6-[5-(2-imidazolin-2-yl)- 2-benzimidazolyl]-3-nitro-2-indolyl⟩ benzimidazol- tetrahydrochlorid (34).....	90
5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-⟨6-[5-(2-imidazolin-2-yl)- 2-benzimidazolyl]-3-amino-2-indolyl⟩ benzimidazol- pentahydrochlorid (35).....	92
Reindarstellung von:	
5-(5'-Ethoxycarbonyl-2,2'-imino-bis-benzimidazol) carboxamidin-dihydrochlorid (36).....	93
Literaturverzeichnis.....	95

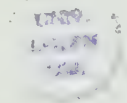
ZUSAMMENFASSUNG

Die Dehydratisierung des 6-Cyan-2-indolcarboxamids mit Phosphoroxitrichlorid zum 2,6-Indoldicarbonitril wurde optimiert.

2,5-Benzimidazoldicarbonitril (14) erhielt man durch Dehydratisierung mit Phosphoroxitrichlorid des Carbonsäureamids 13, das durch Reduktion des 6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarboxamids (9), mittels Triethylphosphit in Pyridin, dargestellt wurde. Diese Verbindung entstand im ammoniakalischen Medium aus N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäuremethylester (2), wobei gleichzeitig Aminolyse des Carbonsäureesters zum Carbonsäureamid erfolgte. 2 wurde aus der Carbonsäure 1 dargestellt, die durch nukleophile Substitution aus 4-Chlor-3-nitrobenzonitril und Glycin erhalten wurde. Durch Verwendung von 4-Fluor-3-nitrobenzonitril gelang die Reaktion mit Aminoacetonitril zum N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoacetonitril (5), das über die 1-Hydroxyverbindung 10 und anschließender Reduktion ebenfalls das 2,5-Benzimidazoldicarbonitril (14) lieferte. Dieses ergab bei der Pinner-Reaktion 5-Amidino-2-benzimidazolcarboxamid (15).

2,5-Bis(2-imidazolin-2-yl)benzimidazol (17) entstand aus 5-Cyan-2-benzimidazolcarboxamid (13) in einer Eintopfreaktion durch Kochen in Ethylendiamin mit dem $P_4S_{10} \times 4$ Pyridin-Komplex (Söder-Reagenz) über intermediäres Thiocarbonsäureamid.

2-(2-Imidazolin-2-yl)-5-[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-benzimidazol (19) und 2-[2-(2-Imidazolin-2-yl)-5-benzimidazolyl]-5-[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]benzimidazol (23) wurden in Ethylendiamin / $P_4S_{10} \times 4$ Pyridin-Komplex aus den Carbonsäureamiden 18 und 22 dargestellt.



5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]benzimidazol (26) und 5-[5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]benzimidazol (27) entstanden aus o-Phenylendiaminderivaten und dem Imidoester 25a durch Kondensation in heißem Eisessig. 25a wurde aus dem Carbonsäurenitril 25 dargestellt, das durch Sandmeyer-Reaktion aus 2-(4-Aminophenyl)-2-imidazolin (24) ⁷¹⁾ erhalten wurde.

5-(2-Imidazolin-2yl)-2-(6-[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-2-indolyl)benzimidazol (33) wurde durch zweiseitige Kondensation der Base des 2,6-Indoldiimidoesters ¹⁵⁾ mit 2-(3,4-Diaminophenyl)-2-imidazolin ²⁰⁾ erhalten. Durch Mononitrrierung wurde 34 zugänglich, das katalytisch zum 3-Aminoindol 35 hydriert wurde.

1. Theoretischer Teil

1.1. Ausgangspunkt und Zielsetzung der Arbeit (Formelübersicht)

N. und H. v. JANCZO ¹⁾ und K. SCHERN ²⁾ beobachteten, daß das blutzuckersenkende Arzneimittel Synthalin^R (I) Trypanosoma brucei-Infektionen der Maus auszuheilen vermag.

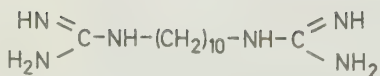
E. M. LOURIE und W. YORKE ³⁾ bestätigten die These von K. SCHERN ²⁾, daß dies auf eine spezifisch toxische Wirkung auf Trypanosomen und nicht auf einen zuckersenkenden Effekt zurückzuführen ist, durch Inkubation von Trypanosomen mit einer Kombination von Synthalin^R und Glucose. Zusammen mit dem Chemiker H. KING ^{4,5)} versuchten sie durch Molekülvariation eine Verbesserung der Wirksamkeit zu erreichen. Durch Austausch der endständigen Guanidinogruppen durch Amidinogruppen wurde als Optimum der Reihe das 1,11-Diamidinoundekandihydrochlorid gefunden.

Durch Einführung von Amidinophenylbausteinen gelangte die englische Firma MAY & BAKER Ltd., Dagenham, zum ersten Handelspräparat Stilbamidin^R (IIa) ^{6,7,8)}. Bald darauf folgte das heute noch verwendete Pentamidin^R (IIb) ⁹⁾, das gegen die hämolympathische Phase der menschlichen Infektion mit T.gambiense und T.rhodesiense gut curativ und prophylaktisch wirkt. Gegen rinderpathogene Trypanosomen, T.congolense und T.vivax fand H. JENSCH ¹⁰⁾, bei der Firma HOECHST AG, mit Berenil^R (IIc) ¹¹⁾, 1,3-Bis(4-amidinophenyl)triazin, ein hochwirksames Mittel.

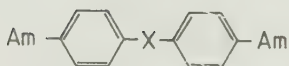
O. DANN et. al. ¹²⁾ griffen einen Vorschlag von A. J. HENRY ¹³⁾ auf, die wirksame trans-Stellung des Stilbamidins^R (IIa) durch Ringschluß zu fixieren.

Durch isosteren Austausch erhielt man Derivate des Benzo(b)thiophens (IIIa) ¹²⁾, Benzofurans (IIIb) ¹⁴⁾ und Indols (IIIc) ¹⁴⁾.

Formelübersicht



I

Synthalin^R

II a

X

CH=CH

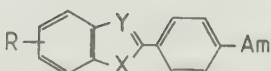
Stilbamidin^R

II b

O-(CH₂)₅-OPentamidin^R

II c

N=N-NH

Berenil^R

III a

X Y R

S CH 6-Am

III b

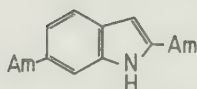
O CH 5-Am

III c

NH CH 6-Am DAPI

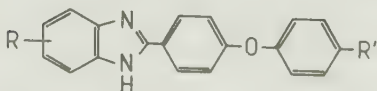
III e

NH N 5-Am

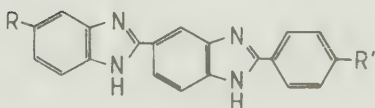


III f

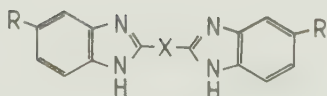
261/115



IV

R R'
5-Am Am H 35317

V

R R'
N-CH₃ OH H 33258

VI a

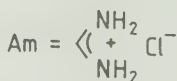
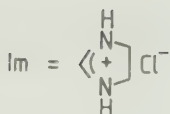
X R
-CH₂- Am H 41347

VI b

Im

VI c

Im



All diese Verbindungen zeigen ausgeprägte trypanocide Eigenschaften, wobei sich "DAPI", 4',6-Diamidino-2-phenylindol gegen *T. congolense* als am besten wirksam erwies.

Eine unerwartet spezifische und starke Wirksamkeit gegen das rinderpathogene *Trypanosoma vivax* zeigt das von J. RUFF¹⁵⁾ synthetisierte 2,6-Indoldicarboxamidin-dihydrochlorid (IIIIf), Code Nr. 261/115, das formal ein phenylverkürztes "DAPI" darstellt.

J. D. BOWER, F. F. STEPHENS und D. G. WIBBERLEY¹⁶⁾ synthetisierten 1950 das 2-(4-Amidinophenyl)-5-benzimidazolcarboxamidin (IIIIf). H. LOEWE nahm sich insbesondere dieser Körperklasse an und variierte in breitem Rahmen Verbindungen mit Benzimidazolen als gemeinsames Strukturmerkmal. Vertreter der von ihm und Mitarbeitern der HOECHST AG dargestellten Verbindungen zeigen die biologischen Wirksamkeiten biskationischer Verbindungen in weiter Variation. Die Verbindung H 35317 (IV)¹⁷⁾ mit "Phenoxyerweiterung" zeigt eine ausgezeichnete Wirkung gegen Bakterien. Die Reihe der 2,5-verknüpften Bisbenzimidazole führt zu Verbindungen wie dem H 33258 (V)¹⁸⁾, das an AT-reiche Bezirke der DNA bindet und auf Grund seiner Fluoreszenz ebenso wie DAPI für molekularbiologische Forschung verwendet wird.

Die aliphatische Verknüpfung in 2,2'-Stellung von Bisbenzimidazolen wie dem H 41347 (VIa)¹⁷⁾, zeigt eine ungewöhnlich starke Hemmung der Serinproteinase Trypsin. Ringgeschlossene kationische Endgruppen, z. B. Imidazoliny-Gruppen und aromatische Verknüpfung führen zu toxischen Verbindungen mit besonderen Aktivitäten gegen Berenil-resistente Trypanosomen¹⁰⁶⁾.

Diese biologisch interessanten Strukturen, sowohl der Benzimidazol- als auch Indolreihe, gaben die Anregung zunächst das analoge Benzimidazolderivat des 261/115 zu synthetisieren, dieses gelang in Form der Diimidazolinyilverbindung.

Die Vergrößerung dieses Molekültyps führte zu 2,5-verknüpften

Benzimidazolen, die durch Imidazolinyreste ausschließlich biskationisch substituiert sind, wobei dieses Strukturprinzip mit und ohne Phenylrest am "Kopfende" realisiert wurde. Die Anregung der aromatisch in 2,2'-Stellung verknüpften Benzimidazole fand ihren Ausdruck in der Synthese von über ein Indol verbundenen Benzimidazolen. Die Kombination dieser beiden Heterocyclen brachte weiterhin die Möglichkeit in der 3-Stellung des Indols die Nitrogruppe einzuführen und daraus durch Reduktion die 3-Aminoverbindung zu gewinnen.

1.2. Trypsin- und Acetylcholinesterase-Inhibitoren ⁺

Die Hemmung von trypsinähnlichen Serinproteinasen durch trypanocide Amidine stellt einen wichtigen Aspekt im Wirkungsspektrum dieser Verbindungen dar, da die Erfahrung zeigt, daß Substanzen mit starker Wirksamkeit gegen die Trypanosoma-brucei-Gruppe in der Regel auch gute Trypsinhemmstoffe sind ⁷⁶⁾. Imidazolinyverbindungen zeigen, wegen der Abschirmung der positiven Ladung durch den Ethylenbügel und der dadurch behinderten Einlagerung in die Substrattasche, gegenüber Amidinverbindungen eine um Größenordnungen schlechtere Hemmung von Trypsin, dagegen wird Acetylcholinesterase, in deren katalytischem Zentrum ebenfalls Serin sitzt, von Imidazolinylen wesentlich stärker als von Amidinen gehemmt ^{78, 107)}. Substanz 27 ist vergleichbar mit Physiostigmin, das eine ID_{50} von 4 bis 6×10^{-8} ⁹⁴⁾ im gleichen Testsystem aufweist.

⁺ Für die Ermittlung der Hemmwerte danke ich Herrn Dr. G. Schürger und Frau H. Lüling.

Tab. 1

Hemmwerte für Trypsin ^{a)} und Acetylcholinesterase ^{b)}
 (Versuche von Dr. G. Schürger und H. Lüling)

Formel Nr.	Code Nr.	K _i -Werte in μ mol	
		Trypsin	Acetylcholinesterase
11	317/49b	28	
15	317/40	44	
36	300/151	0,055 ^{c)}	
	Charge 317/67		
VIa	H 41347	0,073	
16	317/55		7,7
17	317/57		2,3
18	317/50		0,74
26	317/61		0,24
27	317/62		0,045
33	317/56		1,2
	Physiostigmin		0,04-0,06 ^{c)}

a) Trypsin (vom Rind), Art. Nr. 24579, MERCK.

b) Acetylcholinesterase (aus Erythrocyten vom Rind),
 WINTHROP-STEANS INC.

c) Wegen nichtlinearer Kinetik Angabe von ID₅₀.

2. Chemisch-theoretischer Teil

2.1. 2,6-Indoldicarbonitril

Für die Darstellung des 2,6-Indoldicarboxamidin-dihydrochlorid¹⁵⁾, das im Feldversuch auf Wirksamkeit gegen *T.vivax* im Rind getestet wurde²¹⁾, bestand die Notwendigkeit das Ausgangsprodukt, das 2,6-Indoldicarbonitril, in den benötigten größeren Mengen, möglichst rationell darzustellen.

J. RUFF gibt in seiner Arbeit 2 Möglichkeiten zur Darstellung an, die Dehydratisierung des 2-Carboxamids mit Phosphoroxitrichlorid²²⁾ oder die Entwässerung mit Thionylchlorid²²⁾ des entsprechenden 2-Aldoxims, welches in einer aufwendigen Reaktionsfolge über 3 Stufen aus dem Ester dargestellt werden muß, während das 2-Carboxamid nur eine Stufe erfordert. Der Weg über das Aldoxim lieferte zunächst reineres Produkt und bessere Ausbeuten, da die Reaktionsbedingungen der Dehydratisierung des Amids zu teilweiser Zersetzung des Moleküls und damit zu dunklen, schwierig zu reinigenden Produkten führte.

Meine erste Aufgabe bestand in der Ausarbeitung einer verbesserten Vorschrift, die es erlaubt, die kürzere Reaktionsfolge über das Carbonsäureamid zu nutzen.

Bei der Nacharbeitung der Reaktion konnte beobachtet werden, daß die Substanz insbesondere durch die Temperaturbelastung zu dunkel gefärbten Zersetzungsprodukten verändert wurde.

Die Temperaturführung wurde systematisch gemäßigt, wobei das Optimum, mit 80 bis 91,6 % Ausbeute, durch 10-minütiges Erhitzen zur klaren Lösung und weiteres 16-stündiges Rühren ohne Erwärmen erreicht wurde. Durch Variation der Aufarbeitung konnte das 2,6-Indoldicarbonitril in sehr reiner Form erhalten werden.

2.2 2,5-Benzimidazoldicarbonitril

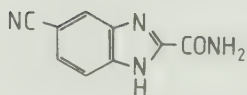
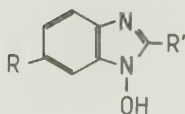
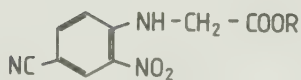
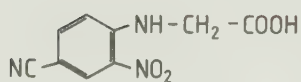
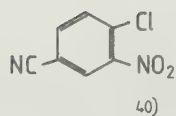
Die starke Wirksamkeit gegen *T. vivax* des 2,6-Indoldicarboxamids, Code Nr. 261/115, gab die Anregung durch Einführung eines weiteren Stickstoffatoms das Benzimidazolanalogue zu synthetisieren. Für Benzimidazole mit der Nitrilgruppe in 2-Stellung sind nur wenige Darstellungen in der Literatur beschrieben (23, 24, 25), deren präparativer Wert durch die aufwendige Darstellung der Ausgangsmaterialien vermindert ist.

L. KONOPSKI und B. SERAFIN²⁶⁾ beschreiben die Darstellung des 2-Benzimidazolcarbonitril durch Reduktion mit Phosphor-trichlorid des entsprechenden 1-Hydroxy-2-benzimidazolcarbonitrils. Dieses entsteht durch Ringschluß in einer innermolekularen Redoxreaktion aus dem von K. DIMROTH und H. AURICH²⁷⁾ beschriebene N-(2-Nitrophenyl)aminoacetonitril, welches aus o-Nitranilin mit Kaliumcyanid und Paraformaldehyd in Eisessig, in guter Ausbeute entsteht.

Diese Reaktion ließ sich von mir nicht auf das 4-Amino-3-nitrobenzonitril²⁸⁾ übertragen, da durch die p-ständige elektroziehende Nitrilgruppe die Basizität der Aminogruppe so stark abgeschwächt wird, daß die gewünschte Reaktion nicht mehr eintritt. Das erhaltene Produkt zeigt im MS einen Molekülpeak von 175, was der Anlagerung von Formaldehyd in Form der Schiff'schen Base entspricht. Die Umsetzung von 4-Amino-3-nitrobenzonitril mit Chloracetonitril lieferte nur die Ausgangsprodukte zurück. Diese Beobachtung deckt sich mit der von R. HOLZHEID²⁹⁾, dem die Umsetzung dieser Verbindung mit einem Säurechlorid nicht gelang.

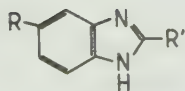
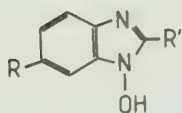
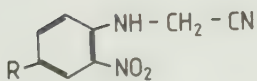
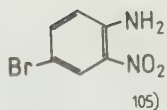
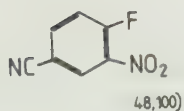
Die Versuche, das bekannte 2-Methyl-5-benzimidazolcarbonitril³⁰⁾ mit Selendioxyd³¹⁾ zum Aldehyd, oder mit Kaliumpermanganat⁹⁵⁾ zur Carbonsäure zu oxidieren, führen bei der Aufarbeitung zu keinem isolierbaren Endprodukt. Die Darstellung des 2-Formyl-5-benzimidazolcarbonitril gelang später A. SCHREPFER³²⁾ aus dem 2-Hydroxymethylderivat durch Braunsteinoxidation.

Formelschema 1a



	R
2	CH ₃
3	CH(CH ₃) ₂

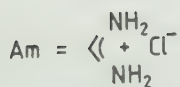
	R	R'
7	CN	COOCH ₃
8	CN	COOCH(CH ₃) ₂
9	CN	CONH ₂

Formelschema 1b

	R
4	Br
5	CN

	R	R'
6	Br	CN
10	CN	CN
11	Am	CONH ₂

	R	R'
12	Br	CN
13 → 14	CN	CN
13 → 15	Am	CONH ₂



Der bekannte Austausch von aromatisch gebundenem Halogen, insbesondere Brom, durch Nitrilgruppen mit CuCN in hochsiedenden basischen Lösungsmitteln ³³⁾, ließ sich nicht auf das 5-Brom-2-benzimidazolcarbonitril (12) übertragen. Der Nitrilaustausch mit CuCN in Chinolin ³⁴⁾, N-Methylpyrrolidon ³⁵⁾ oder DMF ³⁶⁾ bei niedrigen Temperaturen, etwa bis 150 °C, lieferte die Ausgangsverbindung zurück, während bei drastischeren Bedingungen es zur Zersetzung des Moleküls kam.

Den entscheidenden Hinweis fand ich in einer Veröffentlichung von A. E. LUETZOW und J. R. VERCELLOTTI ³⁷⁾ die Derivate des 1-Hydroxybenzimidazols aus Verbindungen darstellten, die sie durch Umsetzung von 2,4-Dinitro-fluorbenzol ³⁸⁾ mit Aminosäurederivaten erhalten hatten.

F. SANGER ³⁹⁾ entwickelte mit dieser und der analogen Chlorverbindung eine Methode zur Analyse von Aminosäuresequenzen in Peptiden.

Die Übertragung dieser Reaktion auf das 4-Chlor-3-nitrobenzonitril ⁴⁰⁾ gelang mir sehr gut, da das Chloratom in dieser Verbindung durch den Elektronenzug der Cyano- und Nitrogruppe ebenso leicht nukleophil ausgetauscht wird wie aus der Dinitroverbindung. Die Umsetzung mit Aminoessigsäure (Glycin) führte zur N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäure (1) in guten Ausbeuten. Die Veresterung der Säure 1 mit Methanol und katalytischen Mengen konz. Schwefelsäure nach Standardbedingungen ⁴¹⁾ führt zum N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäuremethylester (2). Verbindungen dieses Strukturtyps gehen in Gegenwart von Basen verschiedenster Art spontan innermolekulare Redoxreaktionen ein, die durch Ringschluß zum 1-Hydroxy-benzimidazol ³⁷⁾ führen.

Eine Ausnahme bildet die Säure 1, die im alkalischen Medium als Anion vorliegt, welches die Ringschlußreaktion nicht eingeht.

Die Bedingungen der Ringschlußreaktion bewirken gleichzeitig die Verseifung des Methylesters zur freien Säure, so daß die

Ausbeuten an 6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarbonsäuremethylester (7) so niedrig sind, daß es einen zu großen Aufwand bedeutet, über diese Zwischenstufe den weiteren Syntheseweg auszubauen. Der Versuch über den schwerer zu verseifenden Isopropylester 3 führte zu einer etwas höheren Ausbeute an entsprechendem 6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarbonsäureisopropylester (8), jedoch mit etwa 25 % d. Th. noch immer nicht in den Bereich einer guten Zugänglichkeit.

Bei den Ringschlußversuchen der Ester wurde eine Vielzahl verschiedener Lösungsmittel (Methanol, Ethanol, DMSO, DMF) und Basen (Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumacetat, Triethylamin) verwendet, wobei die besten Ergebnisse mit Wasser/Alkohol Gemischen und Carbonaten als Basen erzielt wurden. Diese Ansätze waren, auch von der Aufarbeitung her, am besten zu handhaben, wobei die Möglichkeit der Salzbildung der 1-Hydroxygruppierung für die Reindarstellung der Verbindungen sehr gut genutzt werden kann.

Der weitere Syntheseweg zum Nitril sollte über das Carbonsäureamid führen, deshalb lag der Gedanke nahe, den Methylester zunächst in diese Funktion zu überführen. Eine bewährte Methode stellt hierbei die Umsetzung von Estern mit Ammoniak im Autoklaven bei höherer Temperatur dar ^{96, 15)}. Da dieses Reaktionsmedium stark basisch ist, wurde erwartet, daß gleichzeitig mit der Amidbildung die Ringschlußreaktion erfolgt. Der Versuch bestätigte diese Erwartung und machte in guter Ausbeute als entscheidendes Ausgangsmaterial das 6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarboxamid (9) zugänglich.

Die Reduktion der 1-Hydroxy-Gruppe mit Phosphortrichlorid in Aceton ²⁶⁾ mußte auf Grund der schlechten Löslichkeit der Verbindung in Aceton in Suspension durchgeführt werden, wodurch der Reaktionsverlauf sehr unregelmäßig und das gewonnene Produkt 13 bei einigen Ansätzen verunreinigt war. Besser gelang die Reduktion mit Triethylphosphit in Pyridin ⁴²⁾, da hier die Reaktion in Lösung erfolgt und das 5-Cyan-2-benzimidazolcarboxamid (13) im Ansatz ausfällt.

Durch die Reduktion der 1-Hydroxy-verbindung wird der gewünschte Benzimidazolgrundkörper zugänglich. In dieser Verbindungsklasse ist der Wasserstoff an den beiden Stickstoffatomen tautomer ⁴³⁾, deshalb sind protonierte Verbindungen mit einem Substituenten in 5 bzw. 6 Stellung identisch. Das gleiche gilt für die 4 und 7 Position. Ich habe für die Nomenklatur der Verbindungen den kleineren Zahlenwert benutzt.

Die Dehydratisierung des 5-Cyan-2-benzimidazolcarboxamids (13) gelingt in Phosphoroxitrichlorid ²³⁾ auf Grund der Schwerlöslichkeit der Ausgangsverbindung in diesem Reagenz nur unter drastischen Bedingungen. Dennoch erweist sich dieser Weg als der beste, da Thionylchlorid ⁹⁷⁾ nicht reagiert und Lösungsmitteln wie Pyridin ⁹⁸⁾ oder DMF ⁹⁹⁾ bei der Reaktion zer setzt werden. Das braungefärbte Rohprodukt der Phosphoroxitrichloridreaktion kann durch Umlösen mit Wasser unter Zusatz von Aktivkohle gereinigt werden, wodurch das 2,5-Benzimidazoldicarbonitril (14) in guten Ausbeuten zugänglich wird.

Bei der Umsetzung des Dinitril 14 nach Pinner ⁴⁴⁾ trat bei der Darstellung des Imidoesters in der 2-Stellung vollständige Amidbildung auf. Während P. FLEISCHMANN ⁴⁵⁾ und E. BRENGEL ⁴⁶⁾ beim Benzothiophen- und Benzofurandinitril diese Reaktion neben der erwünschten Bildung des Diimidoesters beobachteten, konnte beim Benzimidazoldinitril, weder im DC noch im Massenspektrum, das gewünschte Produkt nachgewiesen werden. Die Umsetzung mit Ammoniak zum Amidin führte somit zu Monoamidin-monoamid 15, das mit dem aus dem 5-Cyan-2-benzimidazolcarboxamid (13) in völlig analoger Weise hergestellten Produkt, identisch ist.

Nachdem die Darstellung des Benzimidazoldiamidins nicht gelungen ist, lag es nahe, die Reaktion zum Amidin auf der Stufe der 1-Hydroxy-verbindung vorzunehmen und anschließend erst durch Reduktion den Benzimidazolgrundkörper darzustellen.

Die Ausgangsverbindung, das N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoacetonitril (5), ließ sich nicht aus dem 4-Chlor-3-nitrobenzonitril ⁴⁰⁾ und Aminoacetonitril ⁴⁷⁾ darstellen. Die entsprechende Fluorverbindung ^{100, 48)} ergab in DMSO, mit Triethylamin als Base, die Reaktion. Gute Ausbeuten an 5 erhielt man nur, wenn auf die aufwendige Reinigung des aus der Chlorverbindung mit wasserfreiem Kaliumfluorid dargestellten 4-Fluor-3-nitrobenzonitrils ⁴⁸⁾ verzichtet wurde und das mit Wasser ausgefällte Rohprodukt direkt zur weiteren Reaktion eingesetzt wurde. Der Ringschluß mit Kaliumcarbonat als Base gelang problemlos. Das 1-Hydroxy-2,6-benzimidazoldicarbonitril (10) ergab jedoch bei der Pinner-Reaktion ebenso die Amidbildung am C-2. Zum Strukturbeweis wurde auch in diesem Fall aus dem 6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarboxamid (9) in gleicher Arbeitsweise das 6-Amidino-1-hydroxy-2-benzimidazolcarboxamid (11) hergestellt, das mit dem aus dem Dinitril dargestellten identisch ist.

Ein weiterer Versuch ging von der Überlegung aus, daß bei der Umsetzung des Imidoesters des N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoacetonitril (5) zum Amidin, die basischen Bedingungen zusätzlich den Ringschluß bewirken, wobei die Hoffnung bestand, daß der Imidoester zunächst das Amidin bildet und dann der Ringschluß unter Beibehaltung der Diamidinstruktur erfolgt. Diese Hoffnung erfüllte sich nicht. Die isolierte Substanz erwies sich tatsächlich als Ringschlußprodukt, zeigte aber im Massenspektrum einen Molpeak von 219. Auch in diesem Fall ist das Carbonsäureamid entstanden, wie der Vergleich des DC's und des massenspektrometrischen Zerfalls zeigt. Der Ringschluß scheint der erste Reaktionsschritt zu sein, wodurch die Amidbildung zu erklären ist.

Die Reduktion des 1-Hydroxy-2,6-benzimidazoldicarbonitril (10) mit Phosphortrichlorid gelang problemlos. Das 2,5-Benzimidazoldicarbonitril (14) ist somit, außer durch Dehydratisierung des Carbonsäureamids 13, noch durch einen weiteren Syntheseweg zugänglich.

2.3. 2,5-Bis(2-imidazolin-2-yl)benzimidazol-dihydrochlorid

Imidazoliny-Verbindungen können prinzipiell durch Reaktion von Carbonsäurederivaten mit Ethylendiamin dargestellt werden ⁴⁹⁾. Die Reaktionsfähigkeit nimmt in der Reihenfolge Imidoester, Thioamid, Ester zum Carbonsäureamid ab. Während Imidoester ⁵⁰⁾ bereits bei Raumtemperatur oder mäßiger Erwärmung glatt reagieren, können Thioamide ⁵¹⁾ erst bei Siedetemperatur (115 °C) von Ethylendiamin, in der Regel jedoch problemlos, umgesetzt werden.

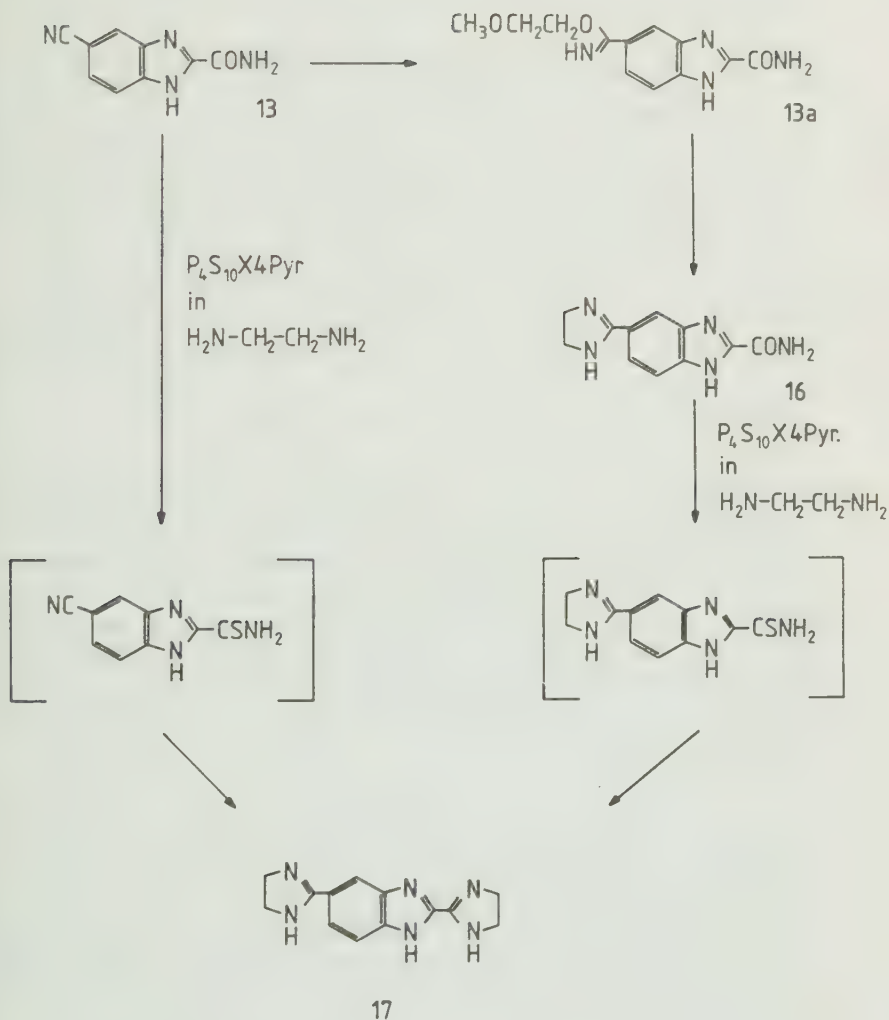
Bei der Umsetzung von Estern ¹⁰¹⁾ werden abhängig von der Reaktivität unterschiedliche Ergebnisse beobachtet: R. HOLZHEID ²⁹⁾ konnte Carbonsäureester in 2-Stellung am Indol durch Reaktion in siedendem Ethylendiamin zum Imidazolin ringschließen.

Befindet sich der Ester jedoch an einem Phenylring, so entsteht das ringgeschlossene Produkt nur im Gemisch mit nicht ringgeschlossenem, das sich nur sehr schwer abtrennen läßt.

B. SCHÄFER ⁵²⁾ und U. MANN ⁵³⁾ fanden bei ihren Versuchen Gemische mit unterschiedlichen Zusammensetzungen, wobei zum Teil das nicht ringgeschlossene Produkt sogar überwog. Diese Problematik trat bei meinen Versuchen bei der Umsetzung der Amidfunktion am Benzimidazol in gleicher Weise auf.

Die Frage, ob die Ringschlußreaktion erfolgt ist und in welchem Mengenverhältnis das nicht ringgeschlossene Produkt entstanden ist, wurde dadurch erschwert, daß das im Massenspektrum mit einem um 18 größeren Molpeak auftretende offene Produkt theoretisch unter Wasserabspaltung als Fragment das gewünschte Imidazolinylderivat bildet. Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung der Reaktionsprodukte ergab sich eine weitere Schwierigkeit dadurch, daß selbst in sehr polaren Fließmittelgemischen ¹⁰²⁾ ⁵⁴⁾ wie Essigester/Eisessig/Wasser (3/1/1) oder THF/Isopropanol/Toluol/Ammoniak konz. (3/3/2/1), die Laufstrecken der Substanzen sehr klein sind, wodurch eine klare Trennung und Zuordnung der Substanzflecken häufig nur schlecht möglich war.

Formelschema 2



Der Austausch der stationären Phase Kieselgel durch Cellulose zeigt, daß die Laufstrecken hierbei noch geringer werden. Die Substanzen bleiben praktisch am Start sitzen. Auf silierten Platten laufen sie mit der Front, wenn das Fließmittel Wasser enthält, bei nicht wasserhaltigen Gemischen bleiben die Substanzen ebenfalls am Start. Der Versuch, die von W. P. GLUTH ⁵⁵⁾ zur HPLC verwendete Ionenpaarchromatographie mit Bromid-, Jodid-, oder Perchlorationen auf die Dünnschichttrennung zu übertragen gelang nicht, da diese Ionen den Fluoreszenzindikator löschen und zum Ablösen der Kieselgelschicht von der Platte führen. Somit mußte doch auf die Fließmittel mit den geringen, aber immerhin doch vorhandenen Laufstrecken zurückgegriffen werden, wobei darauf zu achten ist, daß nur wenig Substanz aufgetragen wird um kleine, scharf begrenzte Flecken zu erzeugen, bei denen insbesondere keine Schwanzbildung (Tailing) auftritt.

Beim Versuch der Darstellung der Imidazolinyilverbindung wurden die beiden funktionellen Gruppen des 5-Cyan-2-benzimidazolcarboxamids (13), der besseren Übersicht wegen, in zwei getrennten Stufen umgesetzt. Zunächst wurde das Nitril mit Glycolmonomethylether als Alkoholkomponente nach Pinner ⁴⁴⁾, analog einer Vorschrift von H. LOEWE ¹⁹⁾, zum Imidoester-hydrochlorid 13a umgesetzt. Diese Verbindung konnte problemlos mit Ethylendiamin in Ethanol zum 5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolcarboxamid (16) umgesetzt werden.

Bei der Reaktion der Amidgruppe unter Rückfluß in Ethylendiamin erhielt man ein Gemisch der Diimidazolinyilverbindung 17 mit nicht ringgeschlossenem Produkt. Bei 150 °C im Einschlußrohr wurde weitgehend das gleiche Ergebnis erhalten. Erst bei 200 °C wurde das ringgeschlossene Produkt im überwiegendem Maße gebildet. Die Isolation dieser Verbindung ist grundsätzlich von der üblichen Arbeitsweise, bei der mit Wasser ausgefällt wird, verschieden. Das Produkt ist in Wasser löslich und muß mit Aceton und Ether ausgefällt werden. Durch die Temperaturbelastung ist das Produkt häufig braun verfärbt und dadurch diese Reaktion,

auch auf Grund der Nebenproduktbildung, für größere Moleküle nicht geeignet.

Die Suche nach Reaktionsbedingungen, die das Carbonsäureamid in der 2-Stellung des Benzimidazols mit Ethylendiamin in die Imidazolinyilverbindung umsetzen und die allgemein, auch für größere Moleküle, anwendbar sind, blieb lange Zeit ohne Erfolg. Drastische Reaktionsbedingungen im Einschlußrohr oder in der Schmelze mit den Salzen der Reaktionspartner mit p-Toluolsulfonsäure ⁵⁶⁾ führten zu dunkelverfärbten Produkten, von klebriger, hygroskopischer Konsistenz, während milde Bedingungen das bereits genannte nicht ringgeschlossene Nebenprodukt im Gemisch entstehen ließen.

Einem Hinweis aus der Vorlesung von H. LOEWE folgend, versuchte ich das Carbonsäureamid durch Schwefelung mit P_4S_{10} in das Thiocarbonsäureamid umzusetzen ^{57, 58)}. Besonders gut eignet sich hierfür der von A. SÖDER ⁵⁹⁾ für diese Reaktion eingeführte Pyridinkomplex. Die Benzimidazolamide 13 und 16 waren in den angegebenen Lösungsmitteln jedoch zu schlecht löslich, so daß die Reaktion nicht eintrat. Selbst nach Stunden bei Siedetemperatur konnte aus den Suspensionen nur Ausgangsmaterial, neben geringen Mengen Zersetzungsprodukt, isoliert werden. Von meinen Versuchen, die Carbonsäureamide in Ethylendiamin umzusetzen wußte ich, daß dieses Reaktionsmedium ein ausgezeichnetes Lösungsmittel für diese Substanzen ist. Die Überlegung, daß Phosphor(V)-sulfid zu Sauerstoff sehr affin, zu Stickstoff unter den Reaktionsbedingungen jedoch inert ist, brachte mich dazu, das Schwefelungsreagenz direkt in wasserfreiem Ethylendiamin einzusetzen. Dieser Versuch gelang und ebnete den Weg auch größere Moleküle umzusetzen, da sich diese Reaktion problemlos übertragen ließ.

Bei Substanzen mit zusätzlichen Nitrilgruppen werden diese unter den Bedingungen miterfaßt, da die freigesetzten Sulfidionen bereits in katalytischen Mengen die Nitrile in Thiocarbonsäureamide umsetzen und diese, wiederum unter Freisetzung von

Sulfidionen, mit Ethylendiamin zu den Imidazolinylverbindungen reagieren. Durch diese Eintopfreaktion ist das 2,5-Bis(2-imidazolin-2-yl)benzimidazol (17) aus 13 gut darstellbar und wird auch aus der bereits einseitig umgesetzten Verbindung 16 erhalten.

Die nach dieser Methode dargestellten Verbindungen waren dünn-schichtchromatographisch einheitlich und im Massenspektrum konnte kein nicht ringgeschlossenes Produkt nachgewiesen werden.

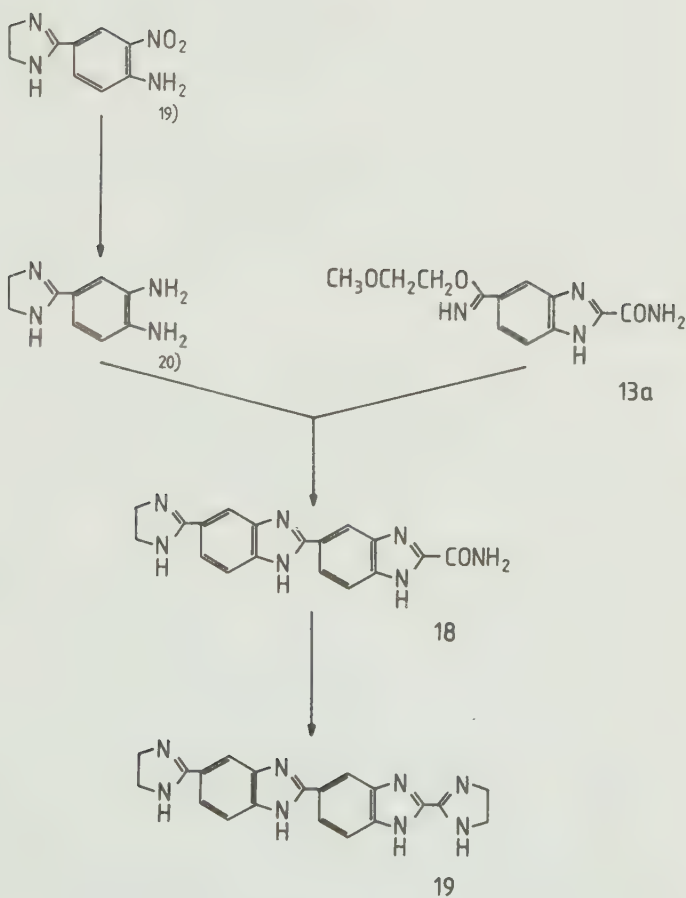
2.4. 2,5-verknüpfte Di- und Tri-benzimidazole mit kationischen Endgruppen

Die von H. LOEWE ¹⁸⁾ synthetisierten 2,5-verknüpften Benzimidazole (siehe Formelübersicht) hatten, auf Grund ihrer Eigenschaft sich an DNA zu binden, die Anregung gegeben, strukturverwandte Moleküle in der Indolreihe darzustellen. Diese Arbeiten wurden von J. RUFF ¹⁵⁾ und R. HOLZHEID ²⁹⁾ durchgeführt. Die Messung der Bindung an DNA führte G. MINET ⁶⁰⁾ und R. KOLB ⁶¹⁾ durch, wobei ein von R. HOLZHEID synthetisiertes Molekül mit drei direkt verknüpften Indolen und endständigen Imidazolinylresten die bisher stärkste Bindung zeigte.

Diese Ergebnisse forderten dazu heraus, den Imidazolinylrest, der von H. LOEWE in dieser Reihe nicht verwendet wurde, mit den Benzimidazolen zu kombinieren.

Für die Synthese von Benzimidazolen sind eine große Anzahl von Möglichkeiten bekannt ⁴³⁾. Häufig werden Derivate des o-Phenylendiamins mit Carbonsäuren ^{62, 63, 64)} oder mit Aldehyden ⁶⁵⁾ unter Zusatz von Oxidationsmitteln umgesetzt. Diese Methoden sind insbesondere für kleinere Moleküle ohne empfindliche Gruppen geeignet.

Für die Synthese großer Moleküle eignet sich die Umsetzung von

Formelschema 3

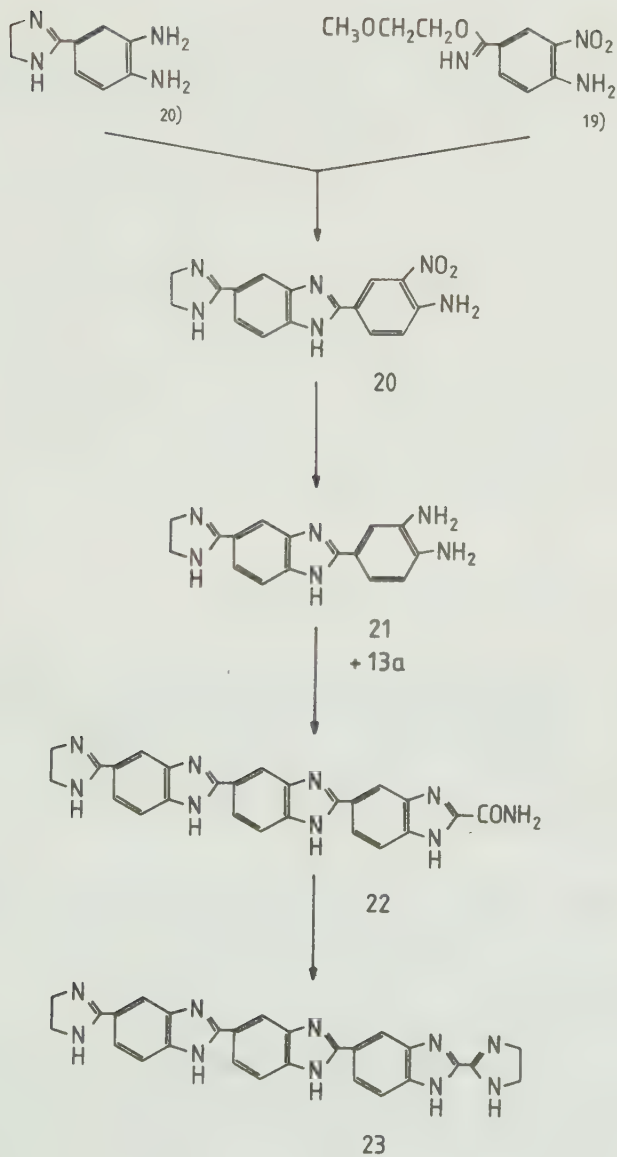
Imidoestern mit o-Phenylendiaminderivaten, die H. LOEWE für die Darstellung der 2,5-verknüpften Benzimidazole verwendet. Erste Versuche, das Imidoester-hydrochlorid 13a mit 3,4-Diaminobenzonitril ^{18, 66)} zu kondensieren, gelangen nicht. Durch den Elektronenzug der Nitrilgruppe sind die Aminogruppen zu schwach basisch, so daß der Imidoester in Methanol zum Methylester und in Eisessig zum Carbonsäureamid abreagiert. Um die Reaktivität der Diaminoverbindung zu erhöhen, wurde das Nitril zur Imidazolinygruppe umgesetzt ^{19, 20)}, wodurch der gewünschte Rest bereits auf einer frühen Vorstufe eingeführt wurde. Das 2-(3,4-Diaminophenyl)-2-imidazolin ²⁰⁾ ist oxidationsempfindlich und wurde für jeden Ansatz neu aus der stabilen Nitroverbindung ¹⁹⁾ durch katalytische Hydrierung mit Raney-Ni, dargestellt.

Für die Reaktion des Imidoesters in Eisessig mit der Diaminokomponente setzt man statt des Hydrochlorids, das sich in Eisessig häufig schlecht löst, besser die Base ein. Die Freisetzung der Imidoesterbase gelingt problemlos, nach der Methode von E. FUCHS ⁶⁷⁾, durch Verreiben der Substanz mit 5N wässrigem Ammoniak.

Im Reaktionsmedium Eisessig liegen die Substanzen als Acetate vor, die hinsichtlich Ausbeute und Reinheit des Produkts am besten reagieren.

Die Verbindung 18 konnte nach dieser Methode in guten Ausbeuten dargestellt werden. Die Carbonsäureamidgruppe der erhaltene Base kann in wasserfreiem Ethylendiamin mit dem $P_4S_{10} \times 4$ Pyridin-Komplex (Söder-Reagenz) zum Imidazolin umgesetzt werden. Auch in diesem Fall reagiert die Base besser, wobei die Chloridionen zusätzlich bei der Aufarbeitung die Ausfällung von Ethylendiaminhydrochlorid als Verunreinigung bedingen würden. Die Methode, das Schwefelungsreagenz direkt in Ethylendiamin einzusetzen, ließ sich problemlos auf das 2,5-Bisbenzimidazol 18 übertragen und machte die Diimidazolinyilverbindung 19 gut zugänglich.

Formelschema 4



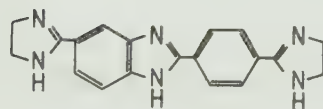
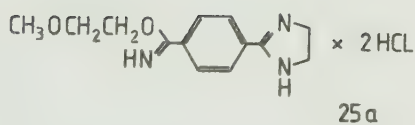
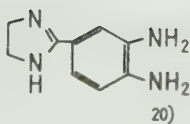
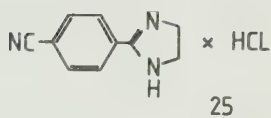
Für die Synthese des analogen Moleküls mit drei Benzimidazolen, das an DNA stärker binden müßte und dessen Fluoreszenz ins längerwellige verschoben ist, wird als Baustein ein um ein Benzimidazol vergrößertes o-Phenylendiaminderivat benötigt. Hierzu wurde das 2-(3,4-Diaminophenyl)-2-imidazolin²⁰⁾ mit der Imidoesterbase des 4-Amino-3-nitrobenzonitrils¹⁹⁾ in Eisessig umgesetzt (Formelschema 4). Die entstandene Nitroverbindung 20 mußte, wegen der Schwerlöslichkeit in Methanol in verdünnter Essigsäure als Lösungsmittel, mit Raney-Ni in der Parr-Apparatur bei 3 bar Überdruck zur Diaminoverbindung 21 hydriert werden. Die Kondensation dieser Verbindung 21 in Eisessig mit dem Imidoester 13a gelingt nur, wenn die Basen der beiden Verbindungen eingesetzt werden. Die Carbonsäureamidgruppe in 2-Stellung der Verbindung 22 läßt sich, mit der nunmehr bewährten Methode, Ethylendiamin und P_4S_{10} x 4 Pyridin-Komplex zur Diimidazolinyilverbindung 23 umsetzen.

2.5. Phenyl erweiterte Benzimidazole

Die Schwierigkeit Carbonsäureamide mit Ethylendiamin direkt zu Imidazolinylderivaten ringzuschließen, die lange Zeit diese Arbeit begleitete, führte dazu, eine zweite Reihe von Verbindungen zu synthetisieren, deren Konzeption darauf abzielt, den gewünschten Imidazolinylnrest auf einer möglichst frühen Vorstufe einzuführen.

Die Endverbindungen sollten aus zwei Bausteinen aufgebaut werden, die die Imidazolinylgruppe bereits vorgebildet enthalten, wodurch deren Darstellung auf der letzten Stufe des Synthesewegs vermieden würde.

Für die Darstellung des hierfür benötigten 2-(4-Cyanphenyl)-2-imidazolin (25) wurden verschiedene Möglichkeiten untersucht. Die halbseitige Pinner-Reaktion des Terephthalsäuredinitrils zum Imidoester mit Ethanol/Salzsäure in Ether gelang nicht, da nichts aus der Lösung ausfällt. Wenn sich die Verbindung um-

Formelschema 5

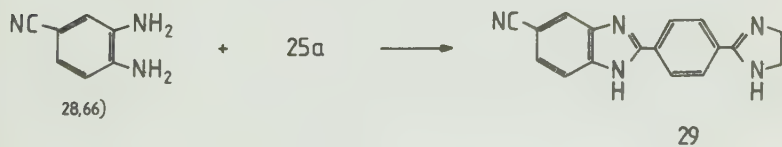
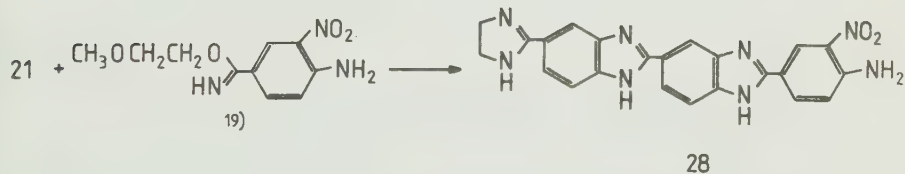
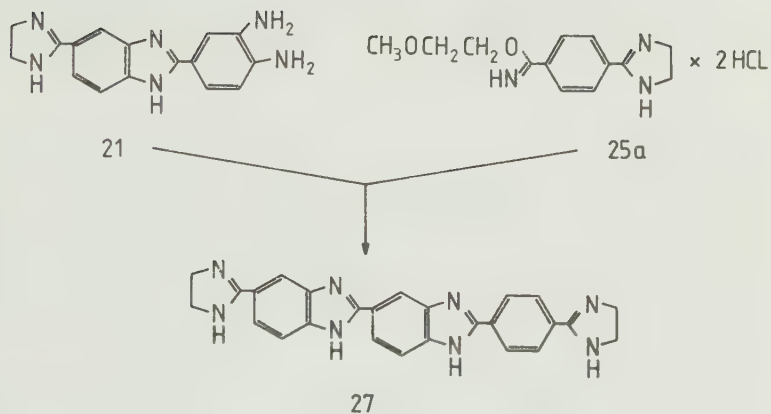
setzen würde, müßte der gebildete Imidoester in Ether auf Grund seines Salzcharakters unlöslich sein. Die Umsetzung von 4-Cyanbenzoesäureethylester mit Ethylendiamin führte zu einem Gemisch von nicht ringgeschlossenem Produkt und Imidazolinylverbindung. Die P_4S_{10} -Methode war zur damaligen Zeit noch nicht gefunden, würde jedoch aus jetziger Sicht auf jeden Fall eine verbesserte Möglichkeit darstellen. Beim Nitrilaustausch aus 2-(4-Chlorphenyl)-2-imidazolin, das aus dem Imidoester des 4-Chlorbenzonitrils und Ethylendiamin dargestellt wurde, konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden.

Die Darstellung von 25 gelang schließlich durch Sandmeyer-Reaktion ^{68, 69)} aus der entsprechenden Aminoverbindung 24 ⁷¹⁾, die um Nebenreaktionen auf Grund von störenden Halogenidionen ⁷⁰⁾ zu vermeiden, als Sulfat eingesetzt wurde. Bei der Sandmeyer-Reaktion muß im zweiten Schritt, der Umsetzung des Diazoniumsalzes mit CuCN/KCN, der Zutritt von Luft verhindert werden, da sonst nur sehr dunkel gefärbte Nebenprodukte entstehen und die Ausbeute drastisch absinkt.

Das 2-(4-Aminophenyl)-2-imidazolin (24) ⁷¹⁾ ist literaturbekannt und wurde von V. B. PISKOV et. al. ⁷¹⁾ durch Umsetzung des 4-Aminobenzoesäureethylesters mit Ethylendiamin in Ethylenglycol bei hoher Temperatur dargestellt. Eleganter ist die von mir geprüfte Möglichkeit, zunächst das 4-Nitrobenzonitril ⁷²⁾ über den Imidoester zum Imidazolin ⁷³⁾ umzusetzen und dann mit Raney-Ni in Glycolmonomethylether die Nitrogruppe zur Aminogruppe zu hydrieren. Diese beiden Reaktionsschritte ergeben nahezu theoretische Ausbeuten und die Umsetzung des Imidoesters mit Ethylendiamin verläuft glatt und ohne Bildung von nicht ringgeschlossenem Nebenprodukt.

Das gebildete Nitril 25 wird in das Imidoester-hydrochlorid 25a umgesetzt und mit 2-(3,4-Diaminophenyl)-2-imidazolin ²⁰⁾ in Eisessig zum 5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]benzimidazol (26) kondensiert.

Formelschema 6



Die analoge Reaktion des Imidoester-hydrochlorids 25a mit dem, um ein Benzimidazol vergrößerten o-Phenylendiaminderivat 21 (Formelschema 6) führt zum 5-[5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]benzimidazol (27).

Für den Versuch, auch in dieser Reihe eine Verbindung mit drei Benzimidazolen darzustellen, wurde zunächst ein o-Nitroanilinderivat mit zwei Benzimidazolen 28 aus der Verbindung 21 und dem Imidoester ¹⁹⁾ des 4-Amino-3-nitrobenzonitrils dargestellt. Durch Hydrierung von 28 erhielt ich eine o-Diaminoverbindung als dunkle Schmiere, welche kein faßbares Kondensationsprodukt mit dem Imidoester-hydrochlorid 25a lieferte.

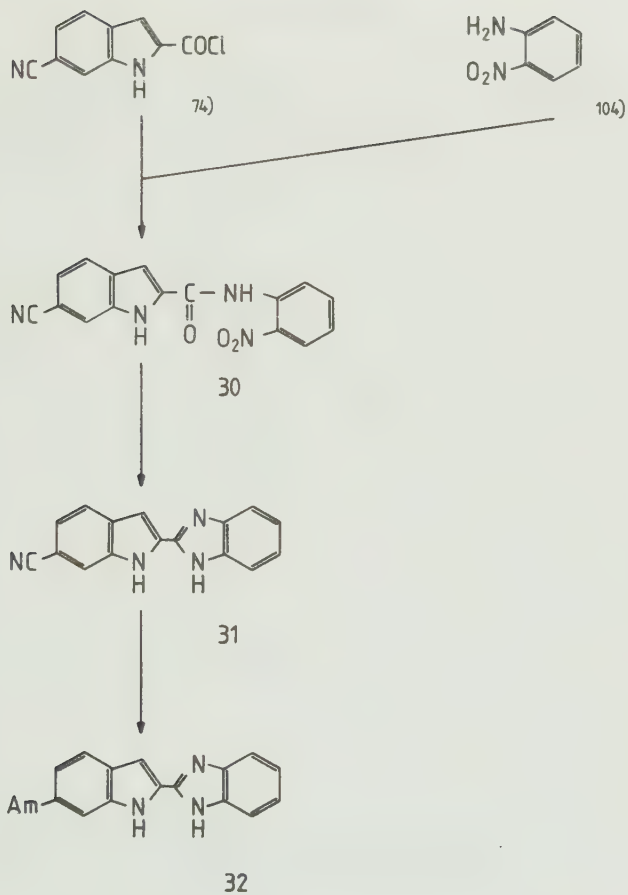
Daraufhin wurde versucht, die Imidoesterkomponente um eine Benzimidazoleinheit zu vergrößern. Die Umsetzung von 25a mit 3,4-Diaminobenzonitril 28, ⁶⁶⁾ führte zum Nitril 29, das jedoch auf Grund seiner kationischen Eigenschaften unter den stark saueren Bedingungen der Pinner-Reaktion ein, in den in Frage kommenden Lösungsmitteln Methanol, Ethanol, Glycolmonomethylether und Nitrobenzol, unlösliches Hydrochlorid bildete, jedoch keinen Imidoester in brauchbaren Mengen.

2.6. 2-(6-Amidino-2-indolyl)benzimidazol

Durch Reaktion des 6-Cyan-2-indolcarbonsäurechlorids ⁷⁴⁾ mit o-Nitranilin ¹⁰⁴⁾ erhält man das Anilid 30 das reduktiv mit Zinkstaub in Eisessig ⁷⁵⁾ zum Indol-benzimidazol 31 ringgeschlossen werden kann. Die Umsetzung der Nitrilgruppe nach Pinner ⁴⁴⁾ gelingt in diesem Fall problemlos und man erhält das Monoamidin 32 in guten Ausbeuten.

Die Bindung an DNA ⁶¹⁾ ist im Vergleich zum 2,6-Indoldicarboxamidin ¹⁵⁾ etwa gleich stark, jedoch weniger spezifisch für AT-reiche DNA.

Formelschema 7



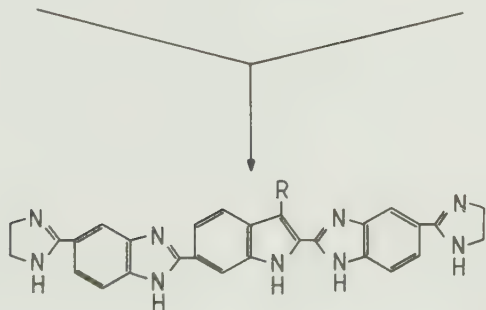
2.7. Indolverknüpfte Bisbenzimidazole

Die Anregung zwei Benzimidazole aromatisch zu verknüpfen erhielt ich wiederum aus den Arbeiten von H. LOEWE und Mitarbeitern der Firma Hoechst ^{19, 20)}. Diese Arbeitskreise verwendeten als aromatische Brücken m- oder p-Phenylen; 2,5-Thiophendiyl; 2,5-Furandiyl und den para-Diphenylether. Durch meine Erfahrungen mit dem 2,6-Diimidoester des Indols ¹⁵⁾ bei der Herstellung von 261/115 und den häufig angewendeten Kondensationen von Imidoestern mit Phenylendiaminderivaten ermutigt, versuchte ich diese doppelte Umsetzung zu realisieren (Formelschema 8). Nach anfänglichen Mißerfolgen, bei denen die Reaktion hauptsächlich einfach umgesetztes Produkt erbrachte, gelang es schließlich durch Erhöhung der Phenylendiaminkomponente auf das 4-fache der äquimolaren Menge, die gewünschte doppelte Umsetzung zu erreichen und die Verbindung 33 in guten Ausbeuten darzustellen.

Die Nitrierung in der 3-Stellung des Indol nach der von E. BRENGEL ⁴⁶⁾ ausgearbeiteten Methode, liefert das Produkt 34, wobei statt des Tetrahydrochlorids der Verbindung 33 ein Tetranitrat nitriert wurde, um eine von E. BRENGEL ⁴⁶⁾ beobachtete Chlorierung zu vermeiden.

Zur Sicherstellung des Substitutionsorts der Nitrogruppe in der 3-Stellung des Indols wurde ein ¹H-NMR Spektrum angefertigt, wobei eine Andeutung für ein Nebenprodukt mit zusätzlicher Nitrogruppe in einem Benzolring gefunden wurde.

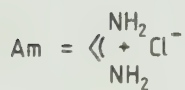
Die Nitrogruppe konnte mit Raney-Ni in methanolischer Suspension zur Aminogruppe hydriert werden, wobei die Verbindung 35 entsteht. Die 3-Aminoindole sind deshalb chemotherapeutisch wertvolle Verbindungen, da sie bei unbeeinflusster Bindung an DNA ⁶¹⁾, auf Grund geringerer chemischer Stabilität, im Organismus leichter abgebaut werden sollten ⁴⁶⁾ als analoge nicht substituierte Indolverbindungen.



	R
33	H
34	NO ₂
35	NH ₂



36



2.8. Reindarstellung von

5-(5'-Ethoxycarbonyl-2,2'-imino-bis-benzimidazol)carboxamidin-
dihydrochlorid (36) ⁷⁸⁾

Die Verbindungsklasse der Iminobisbenzimidazolcarboxamide zeichnet sich, nach den Arbeiten von E. WALKENHORST ⁷⁷⁾, G. HARBAUM-NEUHAUS ⁷⁶⁾, G. VOLZ ¹⁰⁸⁾ und G. SCHÜRGER ⁷⁸⁾, durch sehr gute Trypsinhemmung ^{76, 78)} aus. Die Darstellung analysenreiner Verbindungen bereitete insbesondere wegen unspezifischer Bindung von Lösungsmitteln, welche für Benzimidazolverbindungen so charakteristisch ist und sich auch durch Gelbildung äußert, bisher im hiesigen Arbeitskreis unbewältigte Schwierigkeiten ⁷⁸⁾.

Angeregt durch Methoden der Firma MAY & BAKER und der Arbeitsgruppe um J. D. BOWER ¹⁶⁾ arbeitete ich systematisch eine Methode aus, nach der Amidine und Imidazolinyilverbindungen als Hydrochloride aus wässriger Salzsäure erhalten werden.

Dabei suspendiert man die Hydrochloride (bei Amidinen) oder Basen (bei Imidazolinyilverbindungen) in der zwanzigfachen Menge Wasser, erwärmt auf etwa 50 °C, gibt bei noch bestehender Trübung einige Tropfen 2N Salzsäure zu, filtriert unter Zusatz von Aktivkohle, und versetzt das heiße Filtrat tropfenweise mit konz. Salzsäure bis zur Trübung. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Hydrochlorid abgenutscht, kann mit Aceton zur Entfernung lipophiler Verunreinigungen gewaschen werden und wird bei Raumtemperatur im Vakuum über P₂O₅/KOH getrocknet. Potentiometrische Chloridtitration und Wasserbestimmung nach Karl Fischer ^{80, 81)} ergeben den Basengehalt.

Diese Methode bewährte sich auch bei der Reindarstellung von 36 ⁷⁸⁾.

2.9. Massenspektren

Durch die Bildung der Carbonsäureamid-Gruppe in der 2-Stellung der Benzimidazoldicarbonitrile 10 und 14 unter den Bedingungen der Pinner-Reaktion zeigte das Massenspektrum der Reaktionsprodukte einen um eine Einheit zu hohen Molpeak (203 statt 202; 219 statt 218), der dem Monoamidin-monocarbonsäureamid zugeordnet werden muß. Durch Synthese der Referenzsubstanzen 11 und 15 aus den Carbonsäureamiden 9 und 13 und Vergleich der Spektren konnte die Identität der Reaktionsprodukte gezeigt werden.

Das Auftreten von nicht ringgeschlossenen Produkten bei der Darstellung der Imidazolinylverbindungen wurde im Massenspektrum an einem um 18 Einheiten über dem gewünschten Molpeak liegenden Peak und an dessen Zerfall von minus 29, also 11 Einheiten unterhalb des Molpeaks, erkannt. Bei reinen Diimidazolinylverbindungen treten diese Peaks nicht auf und man findet statt dessen den charakteristischen Zerfall von zweimal minus 29 ($-\text{CH}_2\text{NH}$)⁸²⁾, wobei der erste Zerfall meist den Basepeak stellt.

Besondere Schwierigkeiten ergaben sich bei der massenspektrometrischen Untersuchung der größeren Verbindungen dadurch, daß die Verbindungen nicht mehr verdampften. Durch Darstellung der Basen konnte bei den Verbindungen mit zwei Benzimidazolen noch ein Verdampfen erreicht werden, während dies bei den Hydrochloriden bereits nicht mehr möglich war. Lediglich die Verbindung 29 verdampfte auch als Base nicht.

Die Verbindungen mit drei aneinandergebundenen Heterocyclen 22, 23, 34, 35 konnte jedoch auch als Basen nicht mehr verdampft werden. Zur Charakterisierung der Endverbindungen ist die Aufnahme von FD-MS Spektren⁸³⁾ in Vorbereitung.

2.10. Infrarot-Spektren ⁸⁴⁾

Die funktionellen Gruppen der verschiedenen Verbindungen konnten gut erkannt werden. Die Daten sind bei den Arbeitsvorschriften angegeben.

Die Identität von mit verschiedenen Methoden, z. B. Verbindung 13, oder aus verschiedenen Ausgangsmaterialien, Verbindung 14 und 17, hergestellten Substanzen, konnte durch Vergleich der IR-Spektren gezeigt werden.

Der Nachweis der Bildung der Carbonsäureamid-Gruppe bei der Pinner-Reaktion der Verbindungen 10 und 14 konnte, nach Darstellung der Vergleichssubstanzen 11 und 15 aus den Carbonsäureamiden 9 und 13, anhand der völlig identischen IR-Spektren erbracht werden.

2.11. UV-Absorptions- ⁸⁵⁾ und Fluoreszenzspektren ⁸⁶⁾ ⁺

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem Zeiss-Spektralphotometer DMR 21 mit Monochromator M4 Q III aufgenommen. Es wurden hierzu 2×10^{-5} molare Lösungen in bidest. Wasser hergestellt.

Die Fluoreszenzspektren wurden mit dem Zeiss-Spektralfluorometer PMQ III/ZMF 4 mit zwei Monochromatoren nach der von O. DANN und P. NICKEL ⁸⁷⁾ beschriebenen Methode gemessen. Die Anregungswellenlänge wurde so gewählt, daß sich maximale Fluoreszenzintensitäten ergaben. Die Substanzen wurden in 10^{-3} molarer Lösung in bidest. Wasser gemessen. Als Standard diente eine 10^{-5} molare Lösung von 2,5-Diphenyloxazol (POP) ¹⁰³⁾ in Toluol: bei der Anregungswellenlänge von 312 nm wurde bei 365 nm auf 50 Skalenteile eingestellt.

Die Meßergebnisse der UV-Spektren wurden in einen HP-Calculator 9820 A eingegeben und durch einen angeschlossenen Plotter im halblogarithmischen Koordinatensystem wiedergegeben.

Die Ergebnisse der Fluoreszenzmeßung wurden unkorrigiert als Funktion der Wellenzahl in Skalenteilen aufgetragen.

Die Diimidazolinyilverbindung des Benzimidazols 17 zeigt gegenüber dem nicht substituierten Benzimidazol ⁸⁸⁾ eine Verschiebung der UV-Absorption um 20 nm ins längerwellige.

Bei den größeren Molekülen mit zwei oder drei aneinandergebundenen Heterocyclen findet man die erwartete Verschiebung zu längeren Wellenlängen.

Dieser Effekt tritt bei Indol in verstärkter Form gegenüber dem Benzimidazol auf, wie der Vergleich der Verbindungen 33 und 23 zeigt.

Bei den Fluoreszenzspektren ist bemerkenswert, daß die Verbindung 27 mit zwei Benzimidazolen und einem Phenylrest längerwellig fluoresziert als die Verbindung 23 mit drei Benzimidazolkernen. Die langwelligste Fluoreszenz ergibt die Verbindung 33, die mit 550 nm eine rein gelbe Fluoreszenzfarbe aufweist.

Die Lösungen der Substanzen in Wasser zeigen allgemein die langwelligste Fluoreszenz.

33 fluoresziert gelb, 27 gelbgrün und 23 grünblau.

Bei Zugabe von Ethylendiamin oder Ameisensäure verändert sich die Fluoreszenzfarbe in allen Fällen in einen Blauton, also zum kürzerwelligen Bereich. Den gleichen Effekt beobachtet man bei Zugabe nicht wässriger Lösungsmittel wie Methanol, DMF oder DMSO.

⁺ Herrn Dr. R. KOLB und Herrn J. HUBER danke ich für die Aufnahme der Spektren

Tab. 2

Nr.	UV-ABSORPTION			FLUORESZENZ		
	$\nu_{\max}$ ($\times 10^3 \text{ cm}^{-1}$)	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon_{\max}$ ($\times 10^3$)	$\nu_{\max}$ Anreg. ($\times 10^3 \text{ cm}^{-1}$)	$\nu_{\max}$ ($\times 10^3 \text{ cm}^{-1}$)	$\lambda_{\max}$ nm
17	33,46	298,8	19,0	---	---	---
	41,82	239,1	42,5			
19	30,45	328,3	43,0	29,0	25,6	390
	40,16	248,9	48,5			
23	28,88	346,3	51,0	25,0	20,0	500
	39,43	253,6	44,0			
26	31,03	322,2	27,5	28,6	23,2	431
	38,02	263,0	22,2			
	45,79	218,3	24,0			
27	28,73	347,9	54,0	24,7	19,0	526
	37,66	265,5	38,4			
	43,44	230,1	44,0			
33	26,9	371,8	68,0	22,9	18,2	550
	39,58	252,6	50,4			
34	29,42	339,8	56,0	---	---	---
35	25,0	396,0	8,5	---	---	---
			(Schulter)			
	28,5	351,0	15,4			

Abb. 1

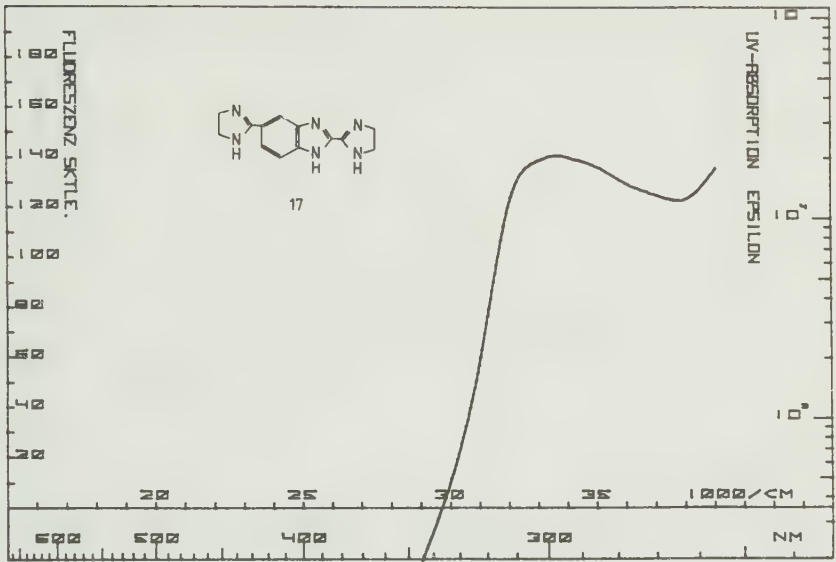


Abb. 2

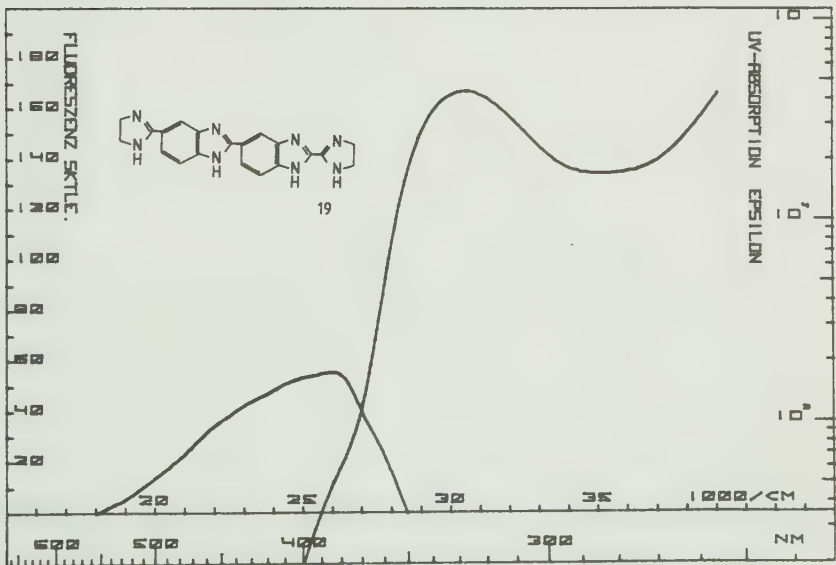


Abb. 3

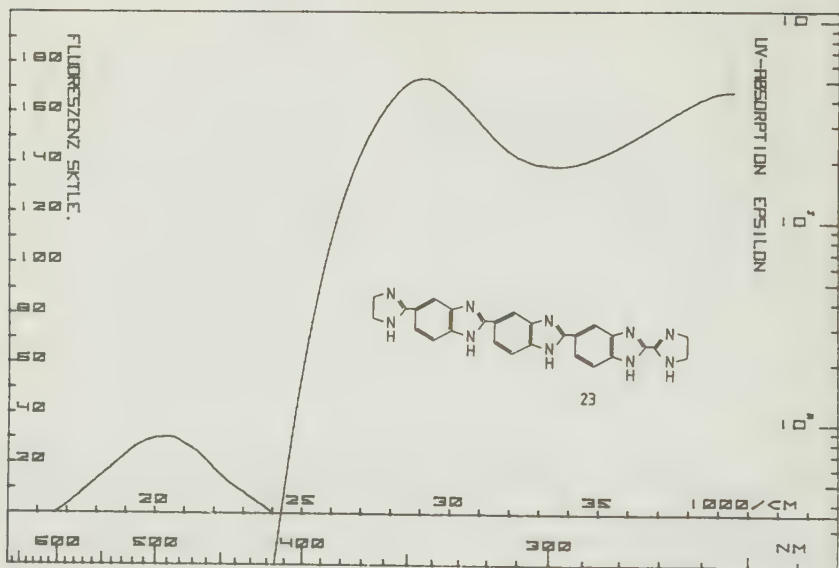


Abb. 4

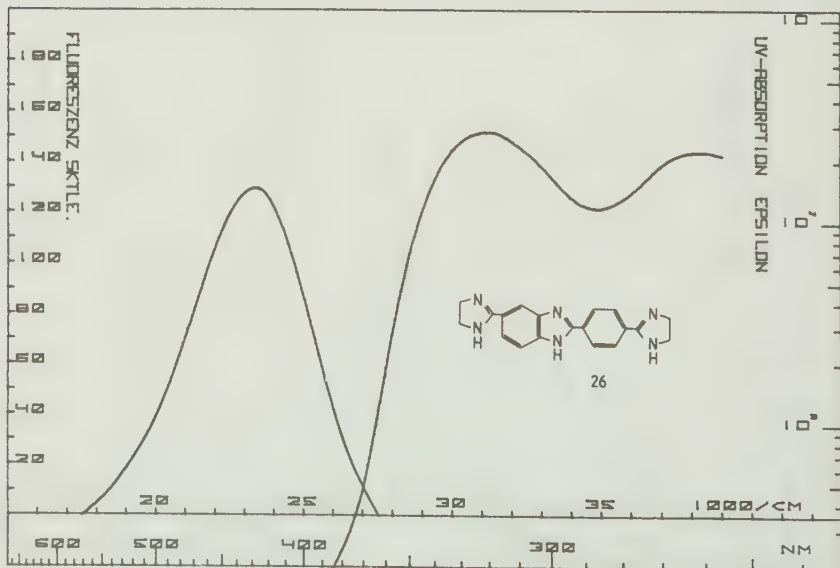


Abb. 5

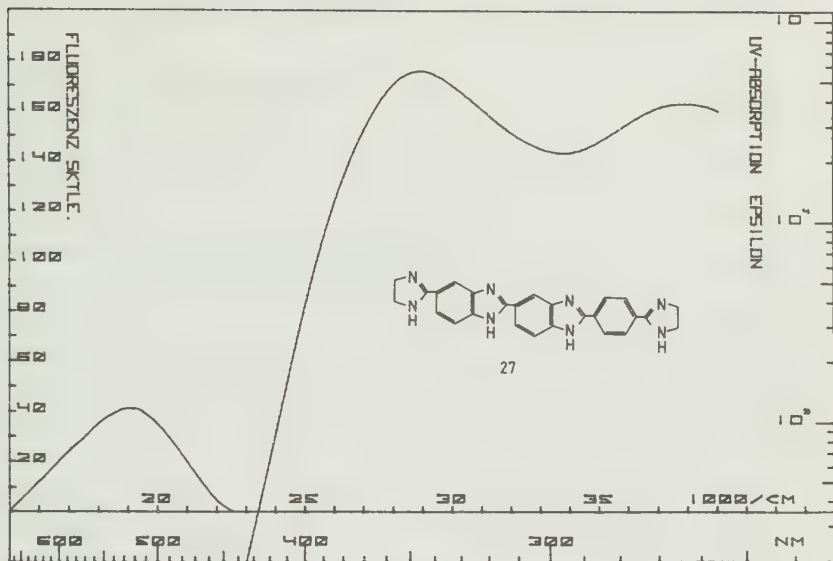


Abb. 6

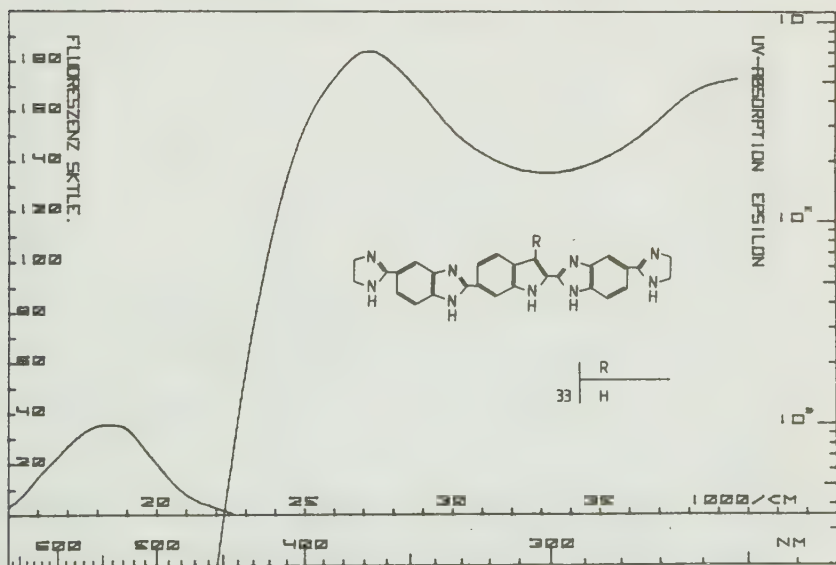


Abb. 7

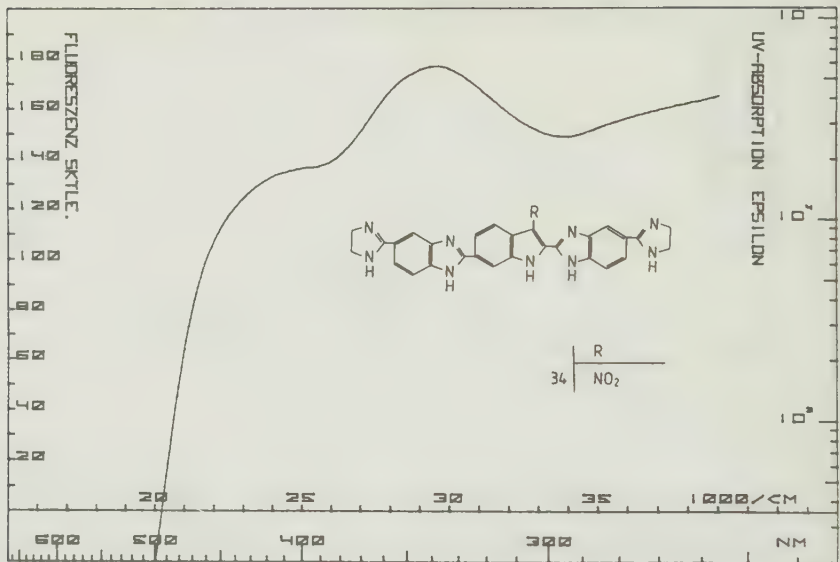
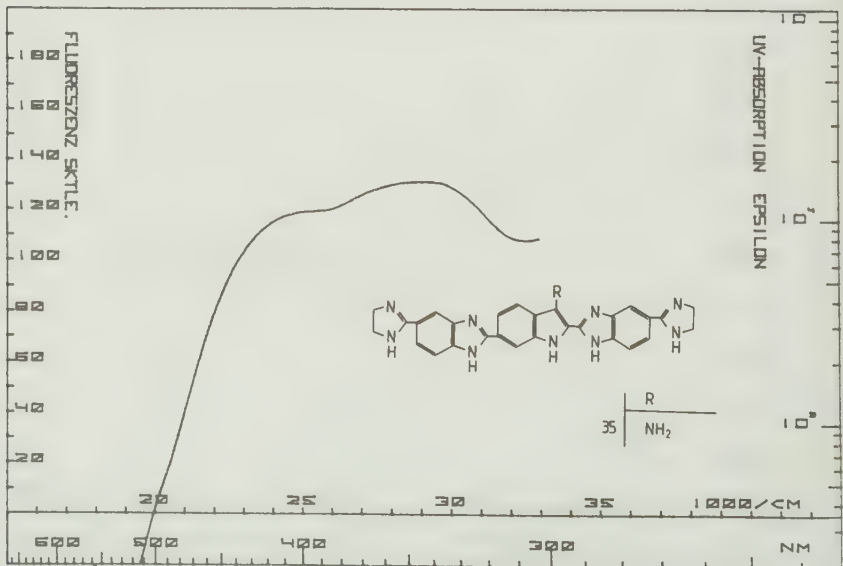


Abb. 8



2.12. Kernresonanz-Spektren ⁹⁰⁾

Zur Sicherstellung des Substitutionsorts der Nitrierung der Verbindung 33 diente ein ^1H -NMR Spektrum von 33 und 34.

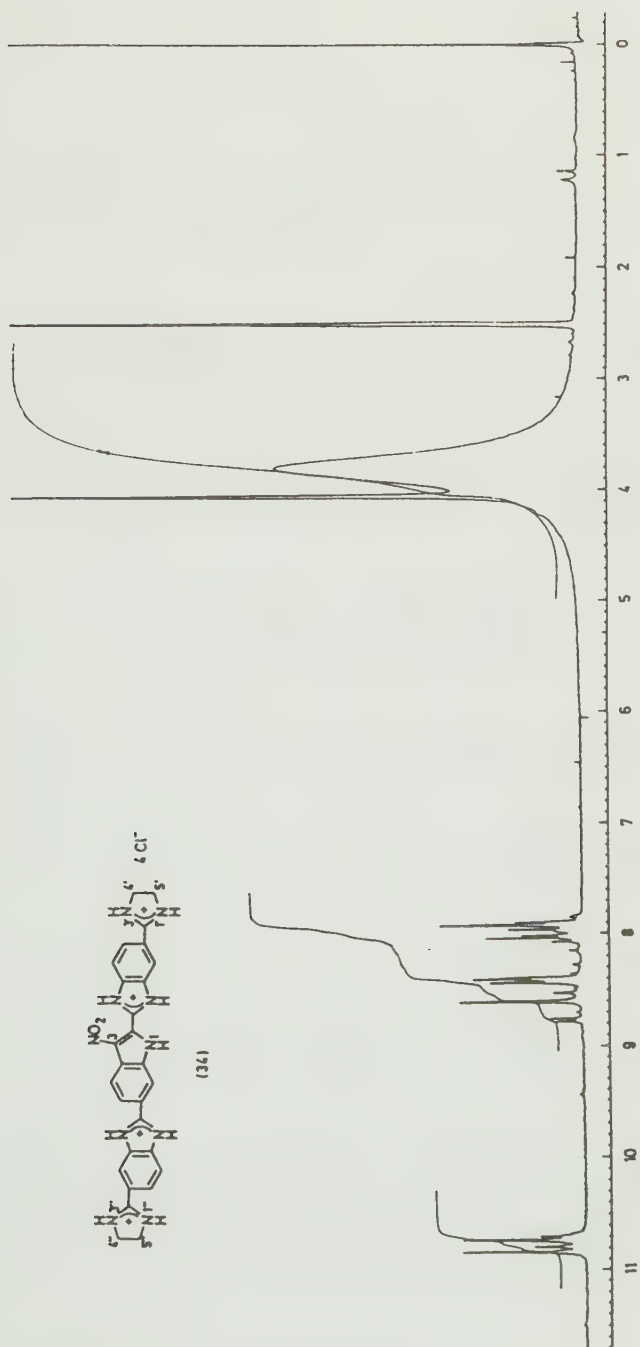
Das Spektrum der Verbindung 33 (Abb. 9) zeigt im Bereich der aromatischen Protonen deutlich drei Gruppen von Signalen. Von besonderer Wichtigkeit ist das Signal bei 7,60 ppm (1 H), dem das Proton an Position 3 des Indols zugeordnet werden kann ^{53, 91, 92}). Erwartungsgemäß verschwindet dieses Signal durch die Einführung der Nitrogruppe. Die Position 3 am Indol stellt somit den Substitutionsort der Nitrogruppe in Verbindung 34 dar (Abb. 10).

Tab. 3

Protonen	^1H -NMR Analyse von 33 Signallage ppm	^1H -NMR Analyse von 34 Signallage ppm
H-1	12,98 (1 H) s	---
H-1',3' od.1'',3''	10,90 (2 H) s	10,83 (2 H) s
H-1',3' od.1'',3''	10,78 (2 H) s	10,72 (2 H) s
arom.Prot.	8,55-7,84 (9 H) m	8,78-7,89 (9 H) m
H-3	7,60 (1 H) s	kein Signal
H-4',5' u. 4'',5''	4,09 (8 H) 2s	4,09 (8 H) s

s = Singulett; m = Multiplett

Abb. 10



3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben zu präoperativen Methoden

Als Aktivkohle diente "Medizinische Kohle" DAB 7 der Firma MERK AG, Darmstadt.

Trockenes Ammoniakgas: Zur Trocknung wurde Ammoniakgas durch zwei mit Kaliumhydroxidplättchen gefüllte Säulen mit einer Länge von 0,5 m und einem Durchmesser von 2,5 cm geleitet.

Trockenes Chlorwasserstoffgas: Den verwendeten Chlorwasserstoff leitet man zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure.

Trockenes Chloroform: Es wurde Chloroform DAB 7 verwendet, das zur Trocknung 8 Tage über Calciumchlorid aufbewahrt wurde.

Ethanol ist käufliches 99,9 % Ethanol, vergällt mit 1 % Petrol-ether.

Methanol ist 99 % Methanol. Nach LUND ⁹³⁾ wurde daraus absolutes Methanol bereitet, das einen maximalen Restwassergehalt von 0,03 % hatte (Karl Fischer - Titration).

Absoluter Ether wurde durch 7-tägiges Aufbewahren von über Calciumchlorid vorgetrocknetem Ether über Natrium erhalten.

Das gebrauchsfertige Raney-Nickel verdanken wir den Farbfabriken BAYER AG, Anorganische Abteilung, Leverkusen.

Unter Vakuum ist das mit einer Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen. Das Abdampfen von Lösungsmitteln im Vakuum erfolgte mit einem Rotationsverdampfer BÜCHI ROTAVAPOR (R) der Firma BÜCHI LABORATORIUMSTECHNIK AG, Flawil (Schweiz).

Ethylendiamin ist mindestens 98 % Ethylendiamin der BAYER AG, Leverkusen.

Wasserfreies Ethylendiamin (FLUKA) ist mindestens 99,5 prozentig.

3.2. Angaben zu Methoden, die der analytischen Charakterisierung der Substanzen dienen

Die Analysenproben wurden, sofern nicht anders vermerkt, 24 Stunden über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Für Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 (5 x 6,5 cm) mit Fluoreszenzfarbstoff F₂₅₄ der Firma MERK AG, Darmstadt, verwendet.

Als Fließmittel (FM) dienten:

(FM 1): Tetrahydrofuran/Isopropanol/Toluol/konz. Ammoniak=3/3/2/1

(FM 2): Essigester/Eisessig/Wasser=3/1/1

(FM 3): Toluol/Aceton=3/2

Die Auswertung der DC erfolgte im UV-Licht eines Fluotestgeräts "Original Hanau" Typ 5301 der QUARZLAMPEN GMBH, Hanau, bei 254 nm und/oder 366 nm.

Die Elementaranalysen wurden bei A. BERNHARDT, Elbach oder bei Dr. F. und E. PASCHER, Bonn, ausgeführt.

Die IR-Spektren wurden in Kaliumbromid-Preßlingen mit den PERKIN-ELMER-Infracord-Spektralphotometern, Modelle 137 und 457, aufgenommen, wofür ich Herrn Dr. H. HAHN, Frau H. BÄUERLEIN und Herrn M. GILLICH, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, recht herzlich danke.

Die Massenspektren wurden mit dem CH-4-Gerät der Firma VARIAN-ATLAS und dem Finnigan 4000 MS der Firma FINNIGAN INSTRUMENTS, Sunnyvale, California (USA) erhalten. Für die Aufnahme und Diskussion danke ich Herrn Dr. A. HAAG und Herrn J. GÜNTNER, Institut für Organische Chemie, Universität Erlangen-Nürnberg, und Herrn Dr. R. WAIBEL, Institut für Angewandte Chemie und Lebensmittelchemie, Universität Erlangen-Nürnberg.

Die Kernresonanzspektren (^1H -NMR-Spektren) wurden in Fourier-Transform-Technik mit dem Gerät BRUKER-PHYSIK WM 250 aufgenommen. Innerer Standard war TMS; angegeben sind δ -Werte in ppm. Für die Aufnahme danke ich Herrn Dr. J. REINER, Institut für Organische Chemie, Universität Bayreuth.

Bei den angegebenen potentiometrischen Hydrochlorid-Titrationen wurde das entsprechende Salz in 40 - 50 ml Aqua bidest. gelöst und mit 2N Salpetersäure angesäuert. Als Meßelektrode diente ein blankes Silberblech und als Bezugs elektrode eine gesättigte Kalomelelektrode. Die Titrationen wurden mit dem Titrator TTT 1 c, der Autobürette ABU 12 und dem Schreiber SBR 2 c, durchgeführt.

Es wurde unter mechanischem Rühren mit einer 0,1N Silbernitratlösung (0,1N AgNO_3) titriert.

Die Wasserbestimmung nach Karl Fischer wurde mit einer KF-Titrationsapparatur der Firma METROM, Herisau und einem pH-Meter 22 Meßgerät der Firma RADIOMETER, Kopenhagen, in abs. Methanol ausgeführt.

Die Schmelzpunkte wurden in einem Kupferblock nach Dr. Lindström bestimmt. Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

3.3. Arbeitsvorschriften

2,6-Indoldicarbonitril ¹⁵⁾

30 g (0,16 mol) 6-Cyan-2-indolcarboxamid ¹⁵⁾ werden in einem 1 l Rundkolben in 500 ml Phosphoroxitrichlorid unter Rühren suspendiert. Die Suspension wird unter Rückfluß und Feuchtigkeitsschluß in etwa 10 min zum Sieden erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Dann wird die Heizung entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Phosphoroxitrichlorid wird in einer Destillationsapparatur im Vakuum zu etwa dreiviertel abgezogen. Der Rückstand wird vorsichtig durch einen aufgesetzten Pulvertrichter mit einer Mischung von Eis und konz. Ammoniak versetzt, welche erhalten wird, indem ein 1 l Becherglas mit Eisstücken gefüllt und mit konz. Ammoniaklösung vollgegossen wird, bis die Mischung alkalisch reagiert. Der gelbe Niederschlag wird abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Man trocknet zunächst an der Luft, dann im Vakuum über Calciumchlorid. Das getrocknete Produkt wird in 700 ml Toluol in der Siedehitze gelöst. Eine etwa verbleibende Trübung von Carbonsäureamid wird unter Zusatz von 20 g Aluminiumoxid N Akt. I abfiltriert.

Das auf Zimmertemperatur abgekühlte Filtrat kommt über Nacht in den Kühlschrank. Es kristallisieren farblose Plättchen, bis zu 25,2 g (91,6 % d. Th.), die bei 212-214 °C schmelzen und nach Mischschmelzpunkt, IR-Spektrum und DC mit der Referenzsubstanz ¹⁵⁾ identisch ist.

N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäure (1)

50 g (0,27 mol) 4-Chlor-3-nitrobenzonitril ⁴⁰⁾ werden in 400 ml Ethanol unter Erwärmen gelöst. Man gibt unter Rühren eine Suspension von 50 g Aminoessigsäure und 100 g Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Wasser zu. Der Ansatz wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei das Produkt als orange gefärbtes Natriumsalz bereits teilweise ausfällt. Nach dem Abkühlen nutschts man den orangen Niederschlag ab, löst in 1,5 l Wasser und filtriert die heiße Lösung in eine Vorlage, in der 400 ml 2N Salzsäure gerührt werden.

Die freie Säure fällt als gelber Niederschlag aus und wird nach dem Abkühlen abgenutscht. Man wäscht mit Eiswasser, trocknet an der Luft und anschließend im Trockenschrank bei 105 °C.

Man erhält ein gelbes Pulver, 47 g (80 % d. Th.), das sich bei 220 °C dunkel färbt, jedoch bis 300 °C nicht schmilzt.

DC (FM 2): im Tageslicht gelber Fleck mit hRf 83.

$C_9H_7N_3O_4$ (221,17)

Ber. N 19,0 %

Gef. N 18,9 %

IR (KBr): 3350 (NH), 3100-2500 (strukt. Bande CH, OH),
2220 (CN), 1700 (CO), 1610, 1550, 1515 (NO₂),
1430, 1400, 1355 (NO₂).

MS m/e (rel. Int.): 221 (33) M⁺, 176 (100) (M - COOH)⁺.

N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäuremethylester (2)

24 g (0,11 mol) N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäure (1) werden in 1800 ml Methanol unter Erwärmen gelöst. Man gibt unter Rühren 3 ml konz. Schwefelsäure zu und erhitzt den Ansatz 2 Stunden unter Rückfluß. Beim Stehen über Nacht kristallisiert ein großer Teil des Produkts in gelborangen Nadeln. Man nutsch ab und gewinnt den Rest durch Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer. Die Niederschläge werden mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält gelborange Kristallnadeln, 23 g (90 % d. Th.), die bei 144 - 146 °C schmelzen.

DC (FM 3): im Tageslicht gelber Fleck mit hRf 90.

$C_{10}H_9N_3O_4$	(235,20)	Ber. N 17,9 %
		Gef. N 17,7 %

IR (KBr): 3320 (NH), 3100-2800 (strukt. Bande CH), 2220 (CN), 1740 (CO), 1620, 1550, 1520 (NO₂), 1430, 1410, 1355 (NO₂).

MS m/e (rel. Int.): 235 (30) M⁺, 176 (100) (M - COOCH₃)⁺.

N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäureisopropylester (3)

8 g (36 mmol) N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäure (1) werden in 600 ml Isopropanol unter Erwärmen gelöst. Man tropft unter Rühren 3 ml konz. Schwefelsäure zu und erhitzt den Ansatz 4 Stunden unter Rückfluß. Beim Stehen über Nacht kristallisiert ein großer Teil des Produkts in gelborangen Nadeln. Man nutsch ab und gewinnt den Rest durch Einengen des Lösungsmittels auf 100 ml und Ausfällen mit 300 ml Wasser. Die Niederschläge werden mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Man erhält gelborange Kristallnadeln, 8,5 g (90 % d. Th.), die bei 119 - 122 °C schmelzen.

DC (FM 3): im Tageslicht gelber Fleck bei hRf 86.

$C_{12}H_{13}N_3O_4$	(263,28)	Ber. N 15,96 %
		Gef. N 15,48 %

IR (KBr): 3380 (NH), 3080 (CH arom.) 2985 und 2920 (CH aliph.)
2220 (CN), 1730 (CO), 1610, 1555, 1520 (NO₂), 1400,
1355 (NO₂).

MS m/e (rel. Int.): 263 (30) M⁺, 176 (100) (M-COOCH(CH₃)₂)⁺.

N-(4-Brom-2-nitrophenyl)aminoacetonitril (4)

2,0 g (9,2 mmol) 4-Brom-2-nitroanilin ¹⁰⁵⁾ 1,8 g Paraformaldehyd und 3,9 g Kaliumcyanid werden unter Rühren zu einer eisgekühlten Mischung von 10 g Zinkchlorid wasserfrei, 4 Tropfen konz. Schwefelsäure in 100 ml Eisessig gegeben. Man erwärmt 6-8 Stunden auf 60 °C, wobei dünnschichtchromatographisch, mit Toluol als Fließmittel, die Reaktion verfolgt wird. Sobald das Ausgangsprodukt umgesetzt ist, gibt man 70 ml Wasser zu und läßt im Kühlschrank über Nacht kristallisieren. Das Rohprodukt wird in 100 ml kochendem Methanol gelöst und bis zur Trübung mit heißem Wasser versetzt. Man erhält gelbe Kristallnadeln, 1,5 g (65 % d. Th.), die bei 162-163 °C schmelzen.

DC (FM Toluol): im Tageslicht gelber Fleck bei R_f 23.

$C_8H_6BrN_3O_2$	(256,06)	Ber. N 16,41 %
		Gef. N 16,33 %

IR (KBr): 3360 (NH), 2220 (CN sehr schwach), 1610, 1555, 1510 (NO_2), 1400, 1335 (NO_2).

MS m/e (rel. Int.): 257 (98), 256 (10) M^+ , 255 (100), 185 (85), 184 (8) ($M - CN - NO_2$)⁺ 183 (90).

N-(4-Cyan-2-nitrophenyl) aminoacetonitril (5)

15 g wasserfreies Kaliumfluorid (24 Stunden bei 100°C getrocknet) und 24 g (13 mmol) 4-Chlor-3-nitrobenzonitril ⁴⁰⁾ werden in 29 g DMSO suspendiert und in einem auf 100 °C temperierten Ölbad 36 Stunden gerührt. Dann gießt man den Ansatz in einen Liter Eiswasser. Man nutschts den braunen Niederschlag ab und trocknet an der Luft.

10 g dieses Rohprodukts, das hauptsächlich 4-Fluor-3-nitrobenzonitril ⁴⁸⁾ enthält, und 10 g Aminoacetonitril-hydrogensulfat ⁴⁷⁾ werden in 200 ml DMSO gelöst. Man gibt 40 ml Triethylamin zu und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man fällt das Produkt mit 200 ml Wasser aus, nutschts ab und löst die gelbe Substanz aus 300 ml Glykolmonomethylether um.

Man erhält gelbe Kristalle, 10 g (82 % d. Th.), die bei 245 °C schmelzen.

DC (FM 3): im Tageslicht gelber Fleck bei hRf 75

$C_9H_6N_4O_2$ (202,19)

Ber. N 27,71 %

Gef. N 27,72 %

IR (KBr): 3350 (NH), 3090-2990 (CH), 2210 (CN), 1610, 1545, 1510 (NO₂), 1435, 1405, 1335 (NO₂).

MS m/e(rel. Int.): 202 (80) M⁺, 176 (5) (M-CN)⁺
130 (100) (M-CN-NO₂)⁺.

6-Brom-1-hydroxy-2-benzimidazolcarbonitril (6)

5,6 g (22 mmol) N-(4-Brom-2-nitrophenyl)aminoacetonitril (4) werden in 65 ml siedendem Methanol gelöst und unter Rühren eine Lösung von 2,8 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 65 ml Wasser zugetropft. Der Ansatz wird eine Stunde unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und mit 2N Salzsäure angesäuert. Bei Stehen über Nacht im Kühlschrank fällt das Produkt aus, wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und über P_2O_5/KOH im Vakuum getrocknet.

Man erhält beige Kristallschuppen, 3,7 g (71 % d. Th.), die bei 225 °C schmelzen.

DC (FM 2): im UV (254 nm) Löschung bei hRF 90

$C_8H_4Br N_3O \times 2H_2O$ (274,08; Base 238,04) Ber. N 15,33 %
Gef. N 15,06 %

IR (KBr): 3350 (OH), 2910 und 2850 (CH), 2220(CN),
1690.

MS m/e (rel. Int.): 239 (100), 238 (20) M^+ , 237 (98).

6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarbonsäuremethylester (7)

1 g (4 mmol) N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäuremethylester (2) werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 5 g $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ versetzt. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Dann zieht man das Lösungsmittel zur Trockenheit ab und digeriert den Rückstand zweimal mit Toluol. Man löst das beige Pulver in 50 ml Wasser, versetzt mit Aktivkohle, filtriert, und säuert das Filtrat mit 2N Salzsäure an. Man erhält farblose Kristallnadeln, 0,1 g (11 % d. Th.), die bei 235°C unter Zersetzung schmelzen.

DC (FM 2): im UV (254 nm) Löschung bei $\text{h}\nu$ 85.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ (217,19)

Ber. N 19,3 %

Gef. N 19,0 %

IR (KBr): 3100-2400 (strukt. Bande; CH, OH),
2215 (CN), 1720 (CO), 1610, 1490.

MS m/e (rel. Int.): 217 (100) M^+ , 185 (78) $(\text{M} - \text{CH}_4\text{O})^+$,
170 (20), 159 (46).

6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarbonsäureisopropylester (8)

10 g (38 mmol) N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäureisopropylester (3) werden in 500 ml Isopropanol unter Rückfluß gelöst. Zur siedenden Lösung tropft man unter Rühren 5,3 g Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser innerhalb 20 min zu. Dann zieht man das Lösungsmittel zur Trockene ab, löst den Rückstand in 100 ml Wasser, filtriert vom Ungelösten und säuert das Filtrat mit 2N Salzsäure an. Die freie 1-Hydroxy-Verbindung fällt aus, wird abgenutscht und in 50 ml Ether gelöst. Man trocknet die Lösung mit Natriumsulfat wasserfrei, filtriert und leitet in die Lösung 2 min Ammoniakgas ein. Das Ammoniumsalz der Verbindung fällt aus, wird abgenutscht, in 200 ml Wasser gelöst, mit Aktivkohle versetzt und filtriert.

Das Filtrat wird mit 2N Salzsäure angesäuert und über Nacht stehen gelassen.

Man erhält farblose Kristallnadeln, 2,3 g (25 % d. Th.), die bei 161 °C schmelzen.

DC (FM 2): im UV (254 nm) Löschung, im UV (366 nm) schwache blaue Fluoreszenz bei hRf 80.

$C_{12}H_{11}N_3O_3$	(245,26)	Ber. N 17,13 %
		Gef. N 17,06 %

IR (KBr): 3520 (OH), 3090-2910 (strukt. Bande CH),
2220 (CN), 1710 (CO), 1470, 1420.

MS m/e (rel. Int.): 245 (40) M^+ , 203 (100) $(M - C_3H_6)^+$,
185 (85) $(M - C_3H_8O)^+$.

6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarboxamid (9)

20 g (85 mmol) N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoessigsäuremethylester (2) werden in einer 7 l Stahlflasche mit 4 l ammoniakalischen Methanol versetzt. Das ammoniakalische Methanol wird durch Sättigen von 3,5 l Methanol mit Ammoniakgas unter Eiskochsalzkühlung hergestellt, wobei ein Gesamtvolumen von 4 l erreicht wird. Die Stahlflasche wird fest verschlossen und 10 Stunden auf 90 °C erhitzt.

Nach dem Abkühlen gießt man die gelbbraune Lösung in ein Becherglas und rührt bei Raumtemperatur den Ammoniak aus der Lösung. Man zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab, löst das Ammoniumsalz in Wasser, filtriert unter Zusatz von Kohle, und säuert das Filtrat mit 2N Salzsäure an.

Das beige Produkt wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Man erhält kleine beige Kristalle, 14 g (82 % d. Th.), die bei 285 °C unter Zersetzung schmelzen.

DC (FM 2): im UV (254 nm) Löschung bei hRf 45.

$C_9H_6N_4O_2$ (202,17)

Ber. N 27,7 %

Gef. N 27,6 %

IR (KBr): 3440-2400 (strukt. Bande CH, OH), 2230 (CN), 1710 (CO), 1670 u. 1615 (CONH₂), 1500, 1400.

MS m/e (rel. Int.): 202 (100) M⁺, 185 (10), 159 (25).

1-Hydroxy-2,6-benzimidazoldicarbonitril (10)

4 g (20 mmol) N-(4-Cyan-2-nitrophenyl)aminoacetonitril (5) werden in 200 ml Ethanol unter Erwärmen gelöst. Zur siedenden Lösung tropft man unter Rühren 3 g Kaliumcarbonat in 40 ml Wasser zu. Der Ansatz wird eine Stunde am Rückfluß gekocht. Dann zieht man das Lösungsmittel zur Trockene ab, löst den Rückstand in 100 ml Wasser, filtriert vom Unge- lösten und säuert das Filtrat mit 2N Salzsäure an. Die 1-Hydroxy-Verbindung wird dadurch aus dem Kaliumsalz in Freiheit gesetzt und fällt aus. Der Niederschlag wird ab- genutscht und in 50 ml Ether gelöst. Man trocknet die Lö- sung mit Natriumsulfat wasserfrei, filtriert, und leitet 2 min Ammoniakgas ein. Das Ammoniumsalz der Verbindung fällt aus, wird abgenutscht, in Wasser gelöst und durch ansäuern mit 2N Salzsäure das Produkt ausgefällt. Man erhält farblose, verfilzte Kristallnadeln, 2,5 g (70 % d. Th.), die sich ab 170 °C unter Dunkelfärbung zersetzen.

DC (FM 2): im UV (254 nm) Löschung,
im UV (366 nm) schwache Fluoreszenz bei hRf 95.

$C_9H_4N_4O$	(184,17)	Ber. N 30,42 %
		Gef. N 28,25 %

IR (KBr): 3400 (OH), 2215 (CN).

MS m/e (rel. Int.): 184 (100) M^+ , 130 (90) $(M-2xHCN)^+$.

6-Amidino-1-hydroxy-2-benzimidazolcarboxamid-dihydrochlorid (11)

a) aus 9:

1 g (5 mmol) 6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarboxamid (9) wird in 50 ml Glycolmonomethylether gelöst und mit trockenem HCl-Gas unter Eiskühlung gesättigt. Man läßt 2 Tage bei Raumtemperatur verschlossen stehen, fällt das Imidoesterhydrochlorid mit abs. Ether, nutscht ab und wäscht mit abs. Ether HCl frei. Man löst das Imidoesterhydrochlorid in 100 ml Ethanol und leitet unter Eiskühlung Ammoniak-Gas bis zur Sättigung ein. Man läßt über Nacht verschlossen stehen und erhält einen gelben Niederschlag. Dieser wird abgenutscht, in 50 ml abs. Methanol gelöst und trockenes HCl-Gas eingeleitet. Das Hydrochlorid der Verbindung fällt nach Zugabe von 200 ml abs. Ether aus, wird abgenutscht und über P_2O_5/KOH im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Man erhält ein farbloses Pulver, 1 g (75 % d. Th.), das ab 220 °C HCl abspaltet und bei 280 °C unter Zersetzung schmilzt.

DC (FM 2): im UV (254 nm) Löschung bei hRf 12.

$C_9H_9N_5O_2 \times 2HCl \times \frac{1}{2} H_2O$ (301,13; Base 219,20)
7,4 mg Einwaage 0,49 ml 0,1 N $AgNO_3$

Ber. Cl 23,6 % N 23,26 %

Gef. Cl 23,6 % N 23,21 %

IR (KBr): 3400-3100 (breite strukt. Bande OH, NH),
2900-2300 (breite wenig strukt. Bande OH, NH),
1680 u. 1600 ($CONH_2$), 1520, 1390.

MS m/e (rel. Int.): 219 (33) M^+ , 202 (100) ($M - NH_3$)⁺,
185 (10) ($M - 2 \times NH_3$)⁺, 159 (37).

b) aus 10:

Bei der Pinner-Reaktion mit 1-Hydroxy-2,6-benzimidazolidicarbonitril (10) erhält man eine nach Mischschmelzpunkt, DC, IR und MS identische Verbindung 11.

5-Brom-2-benzimidazolcarbonitril (12)

1,2 g (5 mmol) 6-Brom-1-hydroxy-2-benzimidazolcarbonitril (6) werden in 100 ml über Kaliumcarbonat getrocknetem Aceton unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. 2 ml Phosphortrichlorid werden unter Rühren zur siedenden Lösung zugetropft. Nach 40 min Reaktionszeit gießt man den Ansatz auf 350 ml Eiswasser, neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonat und läßt über Nacht im Kühlschrank stehen. Der Niederschlag wird abgenutscht und die Mutterlauge im Vakuum auf 1/3 eingengt um weiteres Produkt zu gewinnen. Die Substanz wird aus 200 ml Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert.

Man erhält ein beiges Pulver, 0,75 g (65 % d. Th.), das bei 243 °C schmilzt.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung bei hRf 52.

$C_8H_4Br N_3 \times 1/2 H_2O$ (231,06; Base 222,05) Ber. N 18,2 %
Gef. N 18,1 %

IR (KBr): 3400-2700 (breite strukt. Bande NH, CH)
2225 (CN), 1685, 1660, 1620, 1420.

MS m/e (rel. Int.): 223 (100), 222 (10) M^+ , 221 (99),
142 (18) $(M - Br)^+$.

5-Cyan-2-benzimidazolcarboxamid (13)

a) durch Reduktion von 9 im alkalischen Medium:

21 g (0,1 mol) 6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarboxamid (9) werden in 600 ml Pyridin und 120 ml Triethylphosphit unter Rühren suspendiert und 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Substanz geht bei Erreichen der Siedetemperatur in Lösung und das reduzierte Produkt beginnt nach wenigen Minuten auszufallen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum in einer Destillationsapparatur zu 4/5 abgezogen. Man versetzt den Rückstand mit dem gleichen Volumen Ethanol, nutsch den Niederschlag ab und wäscht gründlich mit Ethanol.

Man erhält beiges Pulver, 14,5 g (75 % d. Th.), das sich ab 310 °C unter Dunkelfärbung zersetzt.

$C_9H_6N_4O$ (186,17)

Ber. N 30,09 %

Gef. N 29,91 %

DC (FM 2): im UV (254 nm) Löschung, im UV (366 nm) schwache blaue Fluoreszenz bei hRf 90.

IR (KBr): 3360 (NH frei), 3300-2800 (breite strukt. Bande NH ass.), 2220 (CN), 1690, 1660 u. 1620 (CONH₂) 1450, 1390.

MS m/e (rel. Int.): 186 (50) M⁺, 169 (20) (M - 17)⁺,
143 (100) (M - CN - 17)⁺.

b) durch Reduktion von 9 im saueren Medium:

7 g (35 mmol) 6-Cyan-1-hydroxy-2-benzimidazolcarboxamid (9) werden in 700 ml über Kaliumcarbonat getrocknetem Aceton unter Erwärmen gelöst. Man tropft unter Rühren 25 ml Phosphortrichlorid zu und erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden. Der Ansatz wird auf 2 l Wasser gegossen und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Man zieht am Rotationsverdampfer etwa 1 l Lösung ab und läßt über Nacht auskristallisieren. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Zur Reinigung wird das Produkt mit Ethanol ausgekocht. Man erhält beiges Pulver, 3,9 g (60 % d. Th.), das sich ab 310 °C unter Dunkelfärbung zersetzt.

Die Substanz ist mit der nach Verfahren a) hergestellten Verbindung nach DC, IR, MS und Mischschmelzverhalten identisch.

2-Carbamoyl-5-benzimidazolcarbmethoxethoximid-
dihydrochlorid (13 a)

10 g (54 mmol) 5-Cyan-2-benzimidazolcarboxamid (13) werden zerrieben in 500 ml Glycolmonomethylether suspendiert. Man sättigt bei Raumtemperatur ohne Kühlung mit HCl-Gas, wobei die Substanz in Lösung geht. Nach 2 Tagen stehen bei Raumtemperatur wird das ausgefallene Imidoester-hydrochlorid abgenutscht, mit abs. Ether gewaschen und an der Luft getrocknet.

Man erhält ein farbloses Pulver, 12 g (78 % d. Th.), das bei 190 °C HCl abspaltet und bei 273 schmilzt.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung bei hRf 53.

Das Produkt ist im DC einheitlich und wird als Rohprodukt weiter verarbeitet.

$C_{12}H_{14}N_4O_3 \times 2 HCl$ (335,19; Base 262,27)

7,8 mg Einwaage 0,46 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 21,2 % N 16,71 %

Gef. Cl 20,8% N 16,77 %

Zur Freisetzung der Base wird die Substanz in einer Reibschale mit 5N Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion verrieben. Man verdünnt die Suspension mit Wasser, nutscht ab und wäscht den Niederschlag mit Wasser nach. Man trocknet zunächst an der Luft, dann im Exsikator über Calciumchlorid.

Man erhält ein farbloses Pulver, das sich ab 212 °C unter Dunkelfärbung zersetzt.

2,5-Benzimidazoldicarbonitril (14)

a) durch Dehydratisierung von 13:

20 g (11 mmol) 5-Cyan-2-benzimidazolcarboxamid (13) werden fein zerrieben in 600 ml Phosphoroxitrichlorid unter Rühren suspendiert und unter Rückfluß zum Sieden erhitzt bis die Substanz in Lösung gegangen ist (6 bis 12 Stunden). Das Phosphoroxitrichlorid wird dann in einer Destillationsapparatur im Vakuum zu 4/5 abgezogen. Man gießt den Rückstand auf 1,5 l Eiswasser. Der braune Niederschlag wird abgenutscht und aus 6 l Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst.

Man erhält beiges Pulver, 12 g (66 % d. Th.), welches sich ab 250 °C unter Dunkelfärbung zersetzt.

DC (FM 3): Im UV (254 nm) Löschung, im UV (366 nm) schwache Fluoreszenz bei hRf 62

$C_9H_4N_4$ (168,17)

Ber. N 33,31 %

Gef. N 33,17 %

IR (KBr): 3250-2700 (breite strukt. Bande NH ass.),
2225 (CN), 1610, 1425.

MS m/e (rel. Int.): 168 (100) M^+ , 141 (20) $(M - HCN)^+$.

b) durch Reduktion von 10:

1 g (5,4 mmol) 1-Hydroxy-2,6-benzimidazoldicarbonitril (10) werden in 25 ml über Kaliumcarbonat getrocknetem Aceton unter Erwärmen gelöst. Man tropft unter Rühren 2 ml Phosphor-trichlorid zu und erhitzt 40 min unter Rückfluß zum Sieden. Der Ansatz wird auf 150 ml Wasser gegossen und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert.

Das Aceton wird im Vakuum abgezogen, die trübe Lösung filtriert und mit 2N Salzsäure angesäuert. Das Produkt fällt als gelber Niederschlag aus, wird abgenutscht und aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst.

Man erhält beiges Pulver, 0,5 g (56 % d. Th.), welches sich ab 250 °C unter Dunkelfärbung zersetzt.

Die Substanz ist mit der nach Verfahren a) hergestellten Verbindung nach DC, IR, MS und Mischschmelzverhalten identisch.

5-Amidino-2-benzimidazolcarboxamid-hydrochlorid (15)

a) aus 13:

1 g (5,4 mmol) 5-Cyan-2-benzimidazolcarboxamid (13) wird fein zerrieben und in 50 ml Glycolmonomethylether suspendiert. Man leitet ohne Kühlung trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung ein. Der Ansatz bleibt 2 Tage bei Raumtemperatur stehen, wobei das Imidoester-hydrochlorid ausfällt. Es wird abgenutscht, und mit abs. Ether HCl frei gewaschen. Man löst in 50 ml Ethanol und leitet ohne Kühlung trockenes Ammoniak-Gas ein. Man läßt einen Tag bei Raumtemperatur stehen, wobei das Amidin ausfällt. Der Niederschlag wird abgenutscht und mit abs. Ether gewaschen.

Das Produkt wird in 20 ml Wasser unter Rühren suspendiert, auf 60 °C erwärmt und langsam 2N Salzsäure zugetropft bis sich die Substanz löst. Beim Abkühlen kristallisiert das Hydrochlorid aus, wird abgenutscht, mit Aceton gewaschen und im Vakuum über P_2O_5/KOH getrocknet.

Man erhält farblose Kristalle, 0,9 g (66 % d.Th.), die sich ab 330 °C unter Dunkelfärbung zersetzen.

DC (FM 2): im UV (254 nm) Löschung bei hRf 5.

$C_9H_9N_5O \times HCl \times 1/2 H_2O$ (248,67; Base 203,21)

8,3 mg Einwaage 0,34 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 14,3 %	C 43,47 %	H 4,49 %	N 28,2 %
Gef. Cl 14,7 %	C 43,35 %	H 4,52 %	N 28,1 %

IR (KBr): 3450-2500 (breite wenig strukt. Bande NH),
1670 u. 1615 ($CONH_2$), 1580, 1510, 1460, 1440, 1400.

MS m/e (rel. Int.): 203 (100) M^+ , 187 (57), 186 (74)
 $(M^+ - NH_3)^+$, 170 (49), 169 (17), 143 (57).

b) Aus 14:

Bei der Pinner-Reaktion mit 2,5-Benzimidazoldicarbonitril (14) erhält man eine nach Mischschmelzverhalten, DC, IR und MS identische Verbindung 15.

5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolcarboxamid (16)

4 g (13 mmol) 2-Carbamoyl-5-benzimidazolcarbmethoxethoximidhydrochlorid (13a) werden in 100 ml Ethanol suspendiert. Man gibt unter Rühren 4 ml Ethylendiamin zu und erwärmt langsam zum Sieden, wobei nach Erreichen der Siedetemperatur die Substanz kurzzeitig in Lösung geht. Nach 20 Minuten läßt abkühlen und nutscht den Niederschlag ab. Man wäscht mit Ether nach und trocknet an der Luft, dann über P_2O_5/KOH . Man erhält ein farbloses Pulver, 2,9 g (97 % d. Th.), das ab 180 °C Ammoniak abspaltet und ab 299 °C unter Gasentwicklung blasig schmilzt.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung bei hR_f 20.

$C_{11}H_{11}N_5O \times 1/2 H_2O$	(238,25; Base 229,24)	Ber. N 29,39 %
		Gef. N 29,65 %

IR (KBr): 3300-2200 (breite strukt. Bande NH),
1660 u. 1600 ($CONH_2$), 1570, 1540,
1470, 1420.

MS m/e (rel. Int.): 229 (90) M^+ , 211 (15), 200 (100)
($M - CH_2NH$) $^+$, 183 (45).

2,5-Bis(2-imidazolin-2-yl)benzimidazol-trihydrochlorid (17)

a) aus 13 oder 16 mit Söder-Reagenz in Ethylendiamin:

1 g (5,4 mmol) 5-Cyan-2-benzimidazolcarboxamid (13) oder 1 g (4,4 mmol) 5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolcarboxamid (16) und 0,5 g (0,6 mmol) P_4S_{10} x 4 Pyridin-Komplex (Söder-Reagenz) werden unter Rühren in 3 ml wasserfreiem Ethylendiamin 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 15 ml Methanol zu, rührt den Ansatz eine Stunde und nutscht den entstandenen Niederschlag ab. Weiteres Produkt kann durch Ausfällen mit 200 ml Aceton und 300 ml Ether erhalten werden.

Die Niederschläge werden in 50 ml Methanol gelöst und durch Einleiten von HCl-Gas das Hydrochlorid gefällt. Man läßt über Nacht im Kühlschrank stehen, nutscht ab und löst das Produkt in 30 ml Wasser. Man gibt 5 ml konz. Salzsäure zu und fällt das Hydrochlorid durch Einrühren von 350 ml Aceton. Man nutscht ab und trocknet zunächst an der Luft, dann über P_2O_5/KOH im Vakuum.

Man erhält ein farbloses Pulver, 1,2 g (60 % d. Th.), das ab 230 °C HCl abspaltet und sich ab 255 °C unter Aufschäumen zersetzt.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung bei hRf 5.

$C_{13}H_{14}N_6$ x 3 HCl x 2H₂O (399,71; Base 254,30)

8,2 g Einwaage 0,61 ml 0,1 N AgNO₃

Ber. Cl 26,6 %	C 39,06 %	H 5,30 %	N 21,04 %
Gef. Cl 26,3 %	C 39,48 %	H 4,90 %	N 20,87 %

IR (KBr): 3400-2300 (sehr breite wenig strukt. Bande NH), 1670, 1580, 1490, 1470.

MS m/e (rel. Int.): 254 (100) M⁺, 225 (80) (M - CH₂NH)⁺, 210 (20), 196 (15) (M - 2xCH₂NH)⁺.

b) aus 16 mit Ethylendiamin bei 200 °C:

1 g (4,4 mmol) 5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolcarboxamid (16) wird in 3 ml wasserfreiem Ethylendiamin in einer Stahlbombe 2 Stunden auf 200 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 3 ml Methanol und fällt das Produkt mit 250 ml Aceton. Der Niederschlag wird abgenutscht in 50 ml Methanol unter Erwärmen gelöst und die Lösung unter Eiskühlung mit HCl-Gas gesättigt. Man last über Nacht im Kühlschrank stehen, nutscht den entstandenen Niederschlag ab und trocknet an der Luft. Die Substanz ist mit der nach Verfahren a) hergestellten Verbindung nach DC, IR, MS und Mischschmelzverhalten identisch.

$C_{13}H_{14}N_6 \times 3 HCl \times 2 H_2O$ (399,71; Base 254,30)

7,3 mg Einwaage 0,52 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 26,6 %	C 39,06 %	H 5,30 %	N 21,0 %
----------------	-----------	----------	----------

Gef. Cl 25,3 %	C 38,89 %	H 5,35 %	N 21,2 %
----------------	-----------	----------	----------

c) aus 14:

Bei der üblichen Umsetzung von 14 in DMF mit H_2S in Gegenwart von Piperidin und Erhitzen des Reaktionsprodukts in Ethylendiamin entstand ein Reaktionsprodukt, das nach DC neben 17 zwei weitere Hauptbestandteile enthielt.

4-Amino-3-nitrobenzolcarbmethoxethoximid-hydrochlorid ¹⁹⁾

(Formelschema 4)

550 g 4-Amino-3-nitrobenzonitril ²⁸⁾ werden in 2 l Glycolmonomethylether ohne Kühlung mit trockenem HCl-Gas gesättigt, wobei die Temperatur bis 60 °C steigen darf.

Man läßt 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehen, saugt ab, wäscht mit Isopropanol aus und trocknet über KOH.

Ausbeute 935 g.

4-Amino-3-nitrobenzolcarbmethoxethoximid-Base ¹⁹⁾

5 g (18 mmol) 4-Amino-3-nitrobenzolcarbmethoxethoximid-hydrochlorid ¹⁹⁾ werden in einer Reibschale mit 5N Ammoniak angerieben, bis die Suspension stark alkalisch reagiert. Man verdünnt die Suspension mit 20 ml Wasser, nutscht ab und trocknet über P₂O₅ im Vakuum. Die in nahezu theoretischen Ausbeuten erhaltene Imidoesterbase ist für die weiteren Umsetzungen rein genug.

2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-2-imidazolin ¹⁹⁾

20 g (72 mmol) 4-Amino-3-nitrobenzolcarbmethoxethoximid-hydrochlorid ¹⁹⁾ werden in 300 ml Ethanol unter Rühren suspendiert und 20 ml Ethylendiamin zugegeben. Man erwärmt 15 min zum Sieden. Nach dem Abkühlen nutscht man ab, wäscht mit Aceton und trocknet im Vakuum über P₂O₅/KOH. Man erhält gelbe Kristalle, 11,5 g (77 % d. Th.), die bei 208 °C schmelzen.

5-[5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-2-benzimidazol-carboxamid-trihydrochlorid (18)

2,1 g (10 mmol) 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-2-imidazolin ¹⁹⁾ werden in 200 ml Methanol gelöst und mit Raney-Nickel in der Parr-Apparatur bei 3 bar Überdruck hydriert. Man nutschts den Katalysator ab, zieht das Lösungsmittel zur Trockene ab und löst das entstandene 2-(3,4-Diaminophenyl)-2-imidazolin ²⁰⁾ in 50 ml Eisessig. Man gibt zur Lösung 2,6 g (10 mmol) 2-Carbamoyl-5-benzimidazolcarbmethoxethoximid-Base (13a) und erwärmt unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß eine Stunde im siedenden Wasserbad. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 100 ml Wasser unter Erwärmen gelöst, mit Aktivkohle versetzt und filtriert. Die Base wird mit konz. Ammoniak ausgefällt, abgenutscht und an der Luft getrocknet.

Man erhält ein beiges Pulver, 2,1 g (60 % d. Th.), das sich ab 224 °C unter Dunkelfärbung zersetzt.

Zur Darstellung des Trihydrochlorids werden 1 g der Base in 50 ml Methanol suspendiert. Man erwärmt und gibt einige Tropfen methanolische Salzsäure zu, wobei die Substanz in Lösung geht. Man gibt nun weitere 50 ml mit HCl-Gas gesättigtes Methanol zu und läßt abkühlen. Das Trihydrochlorid fällt aus, wird abgenutscht und in 20 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Man gibt 5 ml konz. Salzsäure zu, wobei sich die Lösung noch in der Wärme trübt. Nach dem Abkühlen nutschts man ab, wäscht mit Aceton und abs. Ether und trocknet über P₂O₅/KOH im Vakuum.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung, im UV (366 nm) blaue Fluoreszenz bei hRf 20.

C₁₈H₁₅N₇O x 3 HCl x H₂O (472,76; Base 345,37)

8,1 mg Einwaage 0,52 ml 0,1N AgNO_3

Ber. Cl 22,5 % N 20,7 %

Gef. Cl 22,9 % N 20,7 %

IR (KBr): 3400-2200 (breite strukt. Bande NH),
1700 u. 1600 (CONH_2), 1470, 1400.

MS m/e (rel. Int.): 345 (10) M^+ , 327 (20),
316 (10) $(\text{M}-\text{CH}_2\text{NH})^+$,
302 (53), 284 (22), 277 (22),
273 (45), 259 (100).

2-(2-Imidazolyl-2-yl)-5-[5-(2-Imidazolyl-2-yl)-2-benzimidazolyl]-benzimidazol-tetrahydrochlorid (19)

1 g (2,9 mmol), 5-[5-(2-Imidazolyl-2-yl)-2-benzimidazolyl]-2-benzimidazolcarboxamid-Base (18) und 0,4 g (0,5 mmol), $P_4^{10}N_4$ 4 Pyridin-Komplex (Soder-Beagenz) werden unter Rühren in 3 ml wasserfreiem Ethylendiamin 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in ein 300 ml Becherglas und spült mit 3-5 ml Methanol nach. Die Substanz wird mit 200 ml Aceton gefällt, abgenußt und unter Erwärmen in 20 ml Wasser gelöst. Man gibt 5 Tropfen 2N HCl zu, um die Löslichkeit noch etwas zu verbessern und filtriert nach Zusatz von Aktivkohle ab. Man gibt zur noch wärmeren Lösung tropfenweise konz. Salzsäure, bis nach etwa 5 ml die erste Trübung auftritt. Man läßt abkühlen wobei das Hydrochlorid ausfällt. Man nützt ab, wäscht mit Aceton und abd. Ether und trocknet über P_2O_5/KOH im Vacuum. Man erhält ein beiges Pulver, 0,4 g (30 % d. Th.), das ab 269 °C HCl abspaltet und um 320 °C unter Dunkelfärbung blasig schmilzt.

UV (FM 1): im UV (254 nm) Lösung, im UV (366 nm) blaue Fluoreszenz bei hRf 3.

$C_{20}H_{18}N_8 \times 4 HCl \times 2 H_2O$ (552,29; Base 370,42)

6,7 mg Einwaage 0,48 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 25,7 % C 43,49 % H 4,75 % N 20,28 %

Gef. Cl 25,2 % C 43,59 % H 4,45 % N 20,28 %

IR (KBr): 3500-2300 (sehr breite wenig strukt. Bande NH),
1690, 1590, 1490, 1470, 1415

MS m/e (rel. Int.): 370 (100) M^+ , 341 (98) $(M - C_2H_4)^+$, 327 (34),
312 (10), 302 (45), 298 (35).

2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-5-(2-imidazolin-2-yl)benzimidazol-
dihydrochlorid (20)

3 g (14,6 mmol) 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-2-imidazolin ¹⁹⁾ werden in 150 ml Methanol gelöst und mit Raney-Nickel in der Parr-Apparatur bei 3 bar Überdruck hydriert. Der Katalysator wird abgenutscht, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und die Diaminoverbindung in 100 ml Eisessig gelöst. Man gibt 3,5 g (14,6 mmol) 4-Amino-3-nitrobenzolcarbmethoxethoximid-Base ¹⁹⁾ zu und erwärmt unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß eine Stunde im siedenden Wasserbad. Man zieht den Eisessig im Vakuum ab, löst den Rückstand in 100 ml Wasser und fällt mit konz. Ammoniak die Base aus. Man nutscht ab, wäscht mit wenig Eiswasser nach und trocknet an der Luft, wobei die Substanz als roter Sirup zerfließt. Die erhaltene Base, 3 g (65 % d. Th.), wird ohne Reinigung für die Reduktion zur Diaminoverbindung 21 verwendet.

Zur Darstellung des Dihydrochlorids wird 1 g Base in 30 ml Wasser suspendiert. Man erwärmt zu Sieden und gibt 5 Tropfen konz. Salzsäure zu. Es entsteht eine klare Lösung, der weitere 3 ml konz. Salzsäure zugegeben werden. Bei Abkühlen kristallisiert das Dihydrochlorid. Man nutscht ab, wäscht mit Aceton und trocknet im Vakuum über P_2O_5/KOH .

Man erhält orange Kristalle, die ab 208 °C HCl abspalten und sich ab 280 °C unter Dunkelfärbung zersetzen.

DC (FM 1): im Tageslicht oranger Fleck bei hRf 35.

$C_{16}H_{14}N_6O_2 \times 2HCl \times 2H_2O$ (431,28; Base 322,17)

7,8 mg Einwaage 0,36 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 16,4 % N 19,5 %

Gef. Cl 16,2 % N 19,2 %

IR (KBr): 3450-2700 (breite strukt. Bande NH), 1680, 1625, 1590, 1510 (NO_2), 1400, 1350 (NO_2).

MS m/e rel. Int.): 322 (90) M^+ , 293 (100) ($M - CH_2NH$)⁺.

2- (3,4-Diaminophenyl)-5-(2-imidazolin-2-yl)benzimidazol-trihydrochlorid (21)

2 g (6,2 mmol) 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-5-(2-imidazolin-2-yl)-benzimidazol-Base (20) werden in 50 ml Wasser auf etwa 80 °C erwärmt. Man gibt etwas Eisessig zu, bis eine tiefrote Lösung entstanden ist. Man hydriert mit Raney-Nickel in der Parr-Apparatur 30 min bei 3 bar Überdruck. Der Katalysator wird abgenutscht und die gelbgrüne Lösung mit konz. Ammoniak neutralisiert. Die Base fällt nach Stehen über Nacht aus, wird abgenutscht und an der Luft getrocknet.

Man erhält ein gelbgrünes Pulver, 1,5 g (78 % d. Th.), das als Rohprodukt für den Benzimidazolringschluß zu 22, 27, 28 verwendet wird. Zur Darstellung des Trihydrochlorids werden 1 g Base in 20 ml 2N HCl unter Zusatz von etwas Natriumbisulfit und Aktivkohle zum Sieden erhitzt. Man filtriert heiß ab und läßt über Nacht stehen.

Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht, mit Aceton gewaschen und über P_2O_5/KOH im Vakuum getrocknet.

Man erhält gelbgrüne Kristallnadeln, die ab 241 °C HCl abspalten und sich ab 280 °C unter Dunkelfärbung zersetzen.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung bei hRf 9.

$C_{16}H_{16}N_6 \times 3 HCl \times 1/2 H_2O$ (410,74; Base 292,35)

6,4 mg Einwaage 0,47 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 25,9 %	C 46,79 %	H 4,90 %	N 20,5 %
Gef. Cl 26,2 %	C 46,49 %	H 5,00 %	N 20,4 %

IR (KBr): 3450-2700 (breite strukt. Bande NH), 1610, 1620-1570, 1480, 1430, 1400.

MS m/e(rel. Int.): 292 (90) M^+ , 263 (100) $(M - CH_2NH)^+$.

5-(5-[5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-2-benzimidazolyl)-2-benzimidazolcarboxamid-tetrahydrochlorid (22)

2,9 g (10 mmol) 2-(3,4-Diaminophenyl)-5-(2-imidazolin-2-yl)-benzimidazol-Base (21) und 2,6 g (10 mmol) 2-Carbamoyl-5-benzimidazolcarbmethoxethoximid-Base (13a) werden in 70 ml Eisessig unter Rühren suspendiert und 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß im siedenden Wasserbad erhitzt. Es bildet sich ein brauner Niederschlag, der nach dem Erkalten abgenutscht wird. Man saugt gut trocken und verreibt das Produkt zur Freisetzung der Base mit 5N Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion. Die Suspension wird abgenutscht und der Niederschlag über Calciumchlorid getrocknet. Diese Base, 3,1 g (67 % d. Th.) wird für die Umsetzung zur Diimidazolinyilverbindung 23 verwendet.

Zur Darstellung des Tetrahydrochlorids werden 1 g Substanz in 30 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Man trennt restliche gequollene Teilchen durch dekandieren ab, und gibt zur Lösung 5 ml konz. Salzsäure. Das Tetrahydrochlorid fällt aus, wird abgenutscht und über P_2O_5/KOH im Vakuum getrocknet. Man erhält ein körniges beiges Pulver, das ab $281^{\circ}C$ HCl abspaltet und sich ab $315^{\circ}C$ unter Dunkelfärbung zersetzt.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung, im UV (366 nm) blaugrüne Fluoreszenz bei $h\nu$ 3.

$C_{25}H_{19}N_9O \times 4 HCl \times H_2O$ (625,35; Base 461, 49)

9,2 mg Einwaage 0,59 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 22,7 %	N 20,2 %
Gef. Cl 22,7 %	N 20,1 %

IR (KBr): 3600-2300 (sehr breite strukt. Bande NH),
1710 u. 1610 ($CONH_2$), 1470, 1415.

2-[2-(2-Imidazolin-2-yl)-5-benzimidazolyl]-5-[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]benzimidazol-pentahydrochlorid (23)

1 g (2,2 mmol) 5-(5-[5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-2-benzimidazolyl)-2-benzimidazolcarboxamid-Base (22) und 0,5 g (0,7 mmol) P_4S_{10} x 4Pyridin-Komplex (Söder-Reagenz) werden unter Rühren in 3 ml wasserfreiem Ethylendiamin 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 15 ml Methanol zu und läßt 30 min rühren wobei die Substanz ausfällt. Man nutsch ab, löst unter Erwärmen in 20 ml Wasser, wobei zur Verbesserung der Löslichkeit 5 Tropfen 2N Salzsäure zugegeben werden. Man filtriert vom Ungelösten und füllt mit 3 ml konz. Salzsäure noch in der Wärme das Hydrochlorid aus. Nach dem Abkühlen nutsch man ab, wäscht mit Ether und trocknet über P_2O_5 /KOH im Vakuum. Man erhält ein feines, beiges Pulver, 0,9 g (58 % d. Th.), das ab 224 °C HCl abspaltet und sich ab 280 °C unter Dunkelfärbung zersetzt.

Mit warmem Wasser im Ultraschallbad erhält man eine etwa dreiprozentige, klare, viskose Lösung, die bei längerem Stehen gallertig erstarrt.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung, im UV (366 nm) blaugrüne Fluoreszenz bei hRf 1.

$C_{27}H_{22}N_{10}$ x 5 HCl x 3H₂O (722,89; Base 486,54)

10,3 mg Einwaage 0,72 ml 0,1N AgNO₃

Ber. Cl 24,5 %	C 44,86 %	H 4,60 %	N 19,38 %
Gef. Cl 24,7 %	C 45,46 %	H 4,20 %	N 19,10 %

IR (KBr): 3600-2300 (sehr breite wenig strukt. Bande NH), 1680, 1600, 1470, 1415.

2-(4-Aminophenyl)-2-imidazolin-hydrogensulfat (24) ⁷¹⁾

5 g (26 mmol) 2-(4-Nitrophenyl)-2-imidazolin ⁷³⁾ werden in 150 ml Glycolmonomethylether suspendiert und 3 g Raney-Nickel zugegeben. Man hydriert in der Parr-Apparatur 20 min bei 3 bar Überdruck. Der Katalysator wird abgenutscht, die Lösung mit 150 ml Methanol und 2 ml konz. Schwefelsäure versetzt und das Hydrogensulfat mit einem Liter Ether ausgefällt. Man nutscht ab, wäscht mit Ether und trocknet an der Luft und über P_2O_5/KOH im Vakuum. Man erhält farblose Kristalle, 8 g (98 % d. Th.), die bei 184 °C schmelzen.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung bei hRf 3.

$C_9H_{11}N_3 \times H_2SO_4 \times 3H_2O$ (312,22; Base 161,21)

Ber. N 13,42

Gef. N 13,48

IR (KBr): 3500-2500 (breite strukt. Bande NH), 1600, 1500.

MS m/e (rel. Int.): 161 (60) M^+ , 132 (100) $(M - CH_2NH)^+$.

2-(4-Cyanphenyl)-2-imidazolin-hydrochlorid (25)

4 g (12,8 mmol) 2-(4-Aminophenyl)-2-imidazolin-hydrogensulfat (24) ⁷¹⁾ werden fein zerrieben in 40 ml Wasser suspendiert, und im Eis/Kochsalzbad auf 0 °C abgekühlt. Dann diazotiert man unter Rühren durch tropfenweise Zugabe von NaNO₂, 1,2 g (17,4 mmol), in 7 ml Wasser. Dabei soll die Temperatur nicht über 5 °C steigen. Überschüssiges Nitrit wird mit Amidosulfonsäure zerstört. Die diazotierte, auf 0 °C abgekühlte Lösung wird in eine ebenfalls auf 0 °C abgekühlte Lösung von 2 g Kupfer (I)-cyanid und 6 g Kaliumcyanid in 150 ml Wasser unter kräftigem Rühren zugetropft, wobei der 0,5 l Weithals-erlenmeyerkolben mit einem Uhrglas mit Loch abgedeckt wird, da Luftzutritt die Reaktion stört.

Nach beendeter Zugabe läßt man 15 min in einem 60 °C heißen Wasserbad rühren. Die dunkel gefärbte Lösung wird 5 mal mit 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Man trocknet die vereinigten Chloroformauszüge mit Natriumsulfat, filtriert und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird in 50 ml Methanol gelöst und mit 200 ml salzsauerem abs. Ether das Hydrochlorid ausgefällt. Man nutsch ab, wäscht mit Ether und trocknet an der Luft.

Man erhält ein beiges Pulver, 1,9 g (84 % d. Th.), das ab 265 °C sintert und bei 271 °C schmilzt.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung bei hRf 70.

$C_{10}H_9N_3 \times HCl \times H_2O$ (225,66; Base 171,20)

8,9 mg Einwaage 0,39 ml 0,1N AgNO₃

Ber. Cl 15,7 % N 18,62 %

Gef. Cl 15,5 % N 18,84 %

IR (KBr): 3500-2660 (breite strukt. Bande NH),
2210 (CN), 1610, 1570, 1540, 1490.

MS m/e (rel.Int.): 171 (65) M⁺, 142 (100) (M - CH₂NH)⁺.

2-(4-Methoxethoximinocarbonylphenyl)-2-imidazolin-
dihydrochlorid (25 a)

5 g (24 mmol) 2-(4-Cyanphenyl)-2-imidazolin-hydrochlorid (25) werden in 50 ml Glykolmonomethylether gelöst und ohne Kühlung 30 min trockenes HCl-Gas eingeleitet. Man läßt verschlossen über Nacht stehen, nutscht den entstandenen Niederschlag ab, wäscht mit Ether und trocknet an der Luft.

Man erhält ein beiges, sehr leicht wasserlösliches Pulver, 4,5 g (58 % d. Th.), das dünnschichtchromatographisch charakterisiert und für weitere Umsetzungen eingesetzt wird.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung bei hRf 43.

$C_{13}H_{17}N_3O_2 \times 2 HCl$ (320,22; Base 247,30)

5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]-
benzimidazol-trihydrochlorid (26)

1 g (4,8 mmol) 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-2-imidazolin ¹⁹⁾ werden in 50 ml Methanol gelöst und mit Raney-Nickel in der Parr-Apparatur bei 3 bar Überdruck hydriert. Der Katalysator wird abgenutzt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und die Diaminoverbindung ²⁰⁾ in 50 ml Eisessig gelöst. Man gibt 1,5 g (4,8 mmol) 2-(4-Methoxethoximinocarbonylphenyl)-2-imidazolin-dihydrochlorid (25 a) zu und erwärmt unter Rühren langsam auf 90 °C. Nach einem klar gelösten Zwischenzustand fällt das Produkt aus. Man läßt abkühlen, nutsch ab und löst aus 20 ml 2N HCl unter Zusatz von Aktivkohle um. Man erhält farblose Kristallnadelchen, 1,1 g (48 % d. Th.), die ab 290 °C Salzsäure abspalten und sich ab 340 °C unter Dunkel-färbung zersetzen.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung, im UV (366 nm) blaue Fluoreszenz bei hRf 24.

$C_{19}H_{18}N_6 \times 3 HCl \times 2 H_2O$ (475,81; Base 330,40)

KF-Wasserbestimmung: 93,3 mg Einwaage 1,34 ml methanol.
Jodlsg. F = 5,23

Ber. H_2O 7,5 %

Gef. H_2O 7,5 %

7,3 mg Einwaage 0,46 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 22,4 % C 47,96 % H 5,30 % N 17,66 %

Gef. Cl 22,4 % C 47,47 % H 5,23 % N 17,39 %

IR (KBr): 3500-2500 (breite strukt. Bande NH), 1600, 1490

MS m/e (rel. Int.): 330 (100) M^+ , 301 (90) $(M - CH_2NH)^+$,
272 (10) $(M - 2 \times CH_2NH)^+$.

5-[5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]benzimidazol-tetrahydrochlorid (27)

1 g (3,4 mmol) 2-(3,4-Diaminophenyl)-5-(2-imidazolin-2-yl)benzimidazol-Base (21) wird in 60 ml Eisessig gelöst. Man gibt 1,1 g (3,4 mmol) 2-(4-Methoxethoximinocarbonylphenyl)-2-imidazolin-dihydrochlorid (25 a) zu und erwärmt die Suspension unter Rühren 20 min auf 90 °C. Nach dem Abkühlen nutschts man ab, löst die Verbindung in etwa 20 ml 2N Salzsäure unter Erwärmen und filtriert unter Zusatz von Aktivkohle. Das Filtrat wird mit 3 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach Stehen über Nacht wird der Niederschlag abgenutscht, mit Aceton gewaschen und über P_2O_5/KOH im Vakuum getrocknet. Man erhält ein beiges Pulver, 0,9 g (40 % d. Th.), das ab 241 °C HCl abspaltet und sich ab 340 °C unter Dunkelfärbung zersetzt.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung, im UV (366 nm) blaue Fluoreszenz bei hRf 16.

$C_{26}H_{22}N_8 \times 4 HCl \times 4 H_2O$ (664,42; Base 446,52)

KF-Wasserbestimmung: 124,7 mg Einwaage 2,57 ml methanol.
Jodlsg. F = 5,28

Ber. H_2O 10,8 %

Gef. H_2O 10,9 %

6,8 mg Einwaage 0,41 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 21,4 % C 47,00 % H 5,16 % N 16,9 %

Gef. Cl 21,6 % C 46,79 % H 5,15 % N 17,0 %

IR (KBr): 3400-2600 (breite strukt. Bande NH), 1600, 1500, 1470.

MS m/e (rel. Int.): 446 (100) M^+ , 417 (80) $(M - CH_2NH)^+$.

2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-5-[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl] benzimidazol-trihydrochlorid (28)

2 g (6,8 mmol) 2-(3,4-Diaminophenyl)-5-(2-imidazolin-2-yl) benzimidazol-Base (21) und 1,7 g (6,8 mmol) 4-Amino-3-nitrobenzolcarbmethoxethoximid-Base ¹⁹⁾ werden in 50 ml Eisessig suspendiert und eine Stunde unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß im siedenden Wasserbad erwärmt. Man zieht den Eisessig im Vakuum ab, löst den Rückstand in 100 ml Wasser, filtriert mit Aktivkohle und fällt mit konz. Ammoniak die Base oder mit konz. Salzsäure das Hydrochlorid aus. Man nutschts ab, wäscht in beiden Fällen mit Aceton und trocknet über P_2O_5/KOH im Vakuum.

Man erhält das Trihydrochlorid als dukelrotes Pulver, 2,5 g (63 % d. Th.), das ab 148 °C HCl abspaltet und sich ab 270 °C unter Dunkelfärbung zersetzt.

DC (FM 1): im Tageslicht gelber Fleck bei hR_f 5.

$C_{23}H_{18}N_8O_2 \times 3 HCl \times 2H_2O$ (583,86; Base 438,45)

7,9 mg Einwaage 0,41 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 18,2 % N 19,2 %

Gef. Cl 18,2 % N 19,2 %

IR (KBr): 3600-2200 (breite wenig strukt. Bande NH), 1620, 1515 (NO_2), 1460, 1360 (NO_2).

2-[4-(2-Imidazolin-2-yl)phenyl]-5-benzimidazolcarbonitril-
dihydrochlorid (29)

1 g (7,5 mmol) 3,4-Diaminobenzonitril ^{28, 66)} und 2,3 g (7,5 mmol) 2-(4-Methoxethoximinocarbonylphenyl)-2-imidazolin-dihydrochlorid (25 a) werden in 100 ml Eisessig suspendiert. Man erwärmt unter Rühren langsam auf 95 °C, wobei zunächst eine klare Lösung entsteht. Nach etwa einer Minute beginnt das Produkt auszufallen. Man hält noch 20 Minuten auf 95 °C, nutscht nach dem Abkühlen ab, und wäscht den Niederschlag mit Aceton.

Zur Darstellung des Dihydrochlorids wird das Produkt in 30 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Man gibt 1 ml konz. Salzsäure zu. Beim Abkühlen kristallisiert das Dihydrochlorid in farblosen Nadeln. Man erhält farblose, verfilzte Nadeln, 2,3 g (85 % d. Th.), die sich ab 224 °C unter Dunkelfärbung zersetzen.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung, im UV (366 nm) blaue Fluoreszenz bei hRf 70.

$C_{17}H_{13}N_5 \times 2HCl$ (360,25; Base 287,33)

9,1 mg Einwaage 0,49 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 19,7 % N 19,44 %

Gef. Cl 19,4 % N 19,57 %

IR (KBr): 3500-2800 (breite strukt. Bande NH),
 2220 (CN), 1600.

MS m/e (rel. Int.): 287 (41) M^+ , 258 (100) $(M - CH_2NH)^+$.

6-Cyan-2-indolcarbonsäure-2'-nitroanilid (30)

4,1 g (22 mmol) 6-Cyan-2-indolcarbonsäurechlorid ⁷⁴⁾ werden in benzolischer Lösung zu einer siedenden etherischen Lösung von 10 g (72 mmol) o-Nitranilin ¹⁰⁴⁾ unter Rühren getropft. Man läßt die Lösung abkühlen und einen Tag bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel wird zur Trockene abgezogen, aus dem Rückstand mit Aceton das überschüssige o-Nitranilin ausgelöst und der verbleibende gelbe Niederschlag abgenutscht und mit Aceton gewaschen. Das Produkt wird aus Glykolmonomethylether umgelöst.

Man erhält gelbe Kristallnadeln, 5,3 g (80 % d. Th.), die sich ab 317 °C unter Dunkelfärbung zersetzen.

DC (FM 3): im Tageslicht gelber Fleck bei hRf 86.

$C_{16}H_{10}N_4O_3$	(306,28)	Ber. N 18,3 %
		Gef. N 17,9 %

IR (KBr): 3330 (NH), 2215 (CN), 1665 u. 1580 (CONHR)
1510 (NO₂), 1490, 1345 (NO₂).

MS m/e (rel. Int.): 306 (100) M⁺, 261 (38), 169 (77)
(M-C₆H₅N₂O₂)⁺.

2-(6-Cyan-2-indolyl)benzimidazol (31)

5,3 g (17,3 mmol) 6-Cyan-2-indolcarbonsäure-2'-nitroanilid (30) werden in einem Liter Eisessig zum Sieden erhitzt. Man gibt unter starkem Rühren rasch 20 g Zinkpulver zu. Der Ansatz wird unter Rückfluß 10 min gerührt, dann noch heiß vom überschüssigen Zink abgenutscht und das Lösungsmittel im Vakuum bis auf 100 ml eingeeengt. Zu der verbleibenden Suspension gibt man bis zur alkalischen Reaktion 2N Natronlauge. Der beige Niederschlag wird abgenutscht und aus 200 ml Eisessig umgelöst. Man erhält beige Kristalle, 4,4 g (98 % d. Th.), die bei 217 ° schmelzen.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung, im UV (366 nm) blaue Fluoreszenz bei hRf 85

$C_{16}H_{10}N_4 \times 1/2 CH_3COOH$ (288,31; Base 258,28) Ber. N 19,43 %
Gef. N 19,83 %

IR (KBr): 3600-2700 (breite wenig strukt. Bande NH),
2210 (CN), 1430.

MS m/e (rel. Int.): 258 (100) M^+ .

2-(6-Amidino-2-indolyl)benzimidazol-dihydrochlorid (32)

1 g (3,9 mmol) 2-(6-Cyan-2-indolyl)benzimidazol (31) wird in 300 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform und 30 ml Ethanol gelöst und unter Eis/Kochsalzkühlung trockenes Salzsäure-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Man läßt die Lösung 3 Tage bei Raumtemperatur stehen, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab, suspendiert den Rückstand in abs. Ether, nutsch ab und wäscht mit abs. Ether HCl frei.

Das gelbe Imidoester-hydrochlorid wird in 100 ml Ethanol gelöst und unter Eis/Kochsalzkühlung trockenes Ammoniak-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Man läßt 3 Tage bei Raumtemperatur stehen, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab, suspendiert den Rückstand in abs. Ether, nutsch ab und wäscht mit abs. Ether. Das Produkt wird in 20 ml Wasser unter Erwärmen gelöst, mit Aktivkohle versetzt, filtriert und mit 3 ml konz. Salzsäure versetzt. Bei Abkühlen fällt das Amidin-Hydrochlorid aus. Man erhält farblose, kleine Nadeln, 0,4 g (26 % d. Th.), die sich ab 283 °C unter Dunkelfärbung zersetzen.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung, im UV (366 nm) blaue Fluoreszenz bei hRf 20.

$C_{16}H_{13}N_5 \times 2 HCl \times 2H_2O$ (384,27; Base 275,32)

9,9 mg Einwaage 0,52 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 18,5 % C 50,01 % H 4,98 % N 18,2 %

Gef. Cl 18,7 % C 51,22 % H 4,97 % N 17,7 %

IR (KBr): 3500-2600 (breite strukt. Bande NH),
1670, 1630, 1530, 1440.

MS m/e (rel. Int.): 275 (10) M^+ , 258 (100) $(M - NH_3)^+$.

5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-(6-[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-2-indolyl)benzimidazol-tetrahydrochlorid (33)

2,6-Indoldicarbonitril ¹⁵⁾ wird nach J. RUFF ¹⁵⁾ (1. c. S. 132) zum Imidoester-dihydrochlorid umgesetzt. Das erhaltene Dihydrochlorid wird zur Freisetzung der Base mit 2N Ammoniak in der Reibschale verrieben. Die suspendierte Indoldiimidoesterbase wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid im Vakuum getrocknet.

9,6 g (46,6 mmol) 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-2-imidazolin ¹⁹⁾ werden in 200 ml Methanol suspendiert und mit Raney-Nickel in der Parr-Apparatur bei 3 bar Überdruck hydriert. Der Katalysator wird abgenutscht, das Lösungsmittel des Filtrats zur Trockene abgezogen und die erhaltene Diaminoverbindung ²⁰⁾ in 100 ml Eisessig gelöst. Man gibt 3 g (11,6 mmol) Indoldiimidoesterbase zu und erwärmt unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß eine Stunde im siedenden Wasserbad. Es bildet sich ein gelber Niederschlag, der nach dem Abkühlen abgenutscht wird. Man löst in 60 ml Wasser unter Erwärmen und gibt tropfenweise solange konz. Salzsäure zu bis das Hydrochlorid auszufallen beginnt.

Nach dem Abkühlen nutscht man ab, wäscht mit Aceton und trocknet im Vakuum über P_2O_5/KOH .

Man erhält das Tetrahydrochlorid als gelbes Pulver, 3,4 g (41 % d. Th.), das ab 174 °C HCl abspaltet und sich ab 306 °C unter Dunkelfärbung zersetzt.

DC (FM 1): im UV (254 nm) Löschung, im UV (366 nm) blaugrüne Fluoreszenz bei hRf 11.

$C_{28}H_{23}N_9 \times 4 HCl \times 5,5 H_2O$ (730,48; Base 485,56)

KF-Wasserbestimmung: 87,3 mg Einwaage 2,38 ml methanol.

Jodlsg. F = 5,03

Ber. H₂O 13,6 %

Gef. H₂O 13,7 %

9,4 mg Einwaage 0,50 ml 0,1N AgNO₃

Ber. Cl 19,4 % C 46,04 % H 5,24 % N 17,26 %

Gef. Cl 19,2 % C 46,53 % H 4,46 % N 17,08 %

IR (KBr): 3500-2500 (breite strukt. Bande NH), 1590, 1360.

MS m/e (rel. Int.): 485 (11)M⁺, 456 (7) (M-CH₂NH)⁺,

442 (9), 427 (2) (M-2xCH₂NH)⁺,

413 (8), 326 (32),

301 (100), 272 (70).

5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-⟨6-[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-3-nitro-2-indolyl⟩ benzimidazol-tetrahydrochlorid (34)

Der beim Ringschluß in Eisessig, bei der Darstellung von 33, ausfallende gelbe Niederschlag oder das Tetrahydrochlorid werden in wenig heißem Wasser gelöst und tropfenweise mit konz. Salpetersäure, 65 %, bis zur starken Trübung versetzt. Nach dem Abkühlen nutschts man ab und trocknet das Tetranitrat über P_2O_5/KOH .

1 g (1,4 mmol) des ausgefallenen 5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-⟨6-[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-2-indolyl⟩ benzimidazol (33) -tetranitrat werden in einer Mischung von 70 ml Eisessig und 30 ml rauchender Salpetersäure ($d = 1,52$), die in einem Eisbad auf $20^\circ C$ abgekühlt wurde, suspendiert. Man rührt die anfängliche Suspension im verschlossenen Glas-schliff-Rundkolben 30 Stunden bei Raumtemperatur, wobei nach etwa 10 Stunden eine klare Lösung entsteht. Dann wird die Substanz mit 140 ml Ether gefällt. Das Nitrat wird in 60 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und durch Zugabe von konz. Ammoniak die Base gefällt, abgenutscht und mit Aceton gewaschen. Diese wird wiederum in 60 ml Wasser unter Zugabe einiger Tropfen 2N Salzsäure gelöst, mit 10 ml konz. Salzsäure das Hydrochlorid gefällt, abgenutscht, mit Aceton gewaschen und über P_2O_5/KOH im Vakuum getrocknet.

Man erhält ein oranges Pulver, 0,6 g (54 % d. Th.), das ab $169^\circ C$ HCl abspaltet und sich ab $279^\circ C$ unter Dunkelfärbung zersetzt.

DC (FM 1): im Tageslicht gelber Fleck bei hRf 2.

$C_{28}H_{22}N_{10}O_2 \times 4 HCl \times 2H_2O$ (712,43; Base 530,55)

9,8 mg Einwaage

0,54 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 19,9 %	C 47,21 %	H 4,24 %	N 19,66 %
Gef. Cl 19,4 %	C 46,64 %	H 3,98 %	N 19,75 %

IR (KBr): 3600-2500 (breite wenig strukt. Bande NH),
1620-1500 (verbreiterte Bande mit NO₂)
1380-1330 (verbreiterte Bande mit NO₂)

5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-⟨6-[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-3-amino-2-indolyl⟩benzimidazol-pentahydrochlorid (35)

1,7 g (2,4 mmol) 5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-⟨6-[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzimidazolyl]-3-nitro-2-indolyl⟩benzimidazol-tetrahydrochlorid (34) werden in 100 ml Methanol suspendiert und mit 1 g Raney-Nickel bei 3 bar Überdruck in der Parr-Apparatur 2 Stunden hydriert. Man gibt zur Suspension der reduzierten Verbindung etwa 200 ml Wasser um die Substanz zu lösen. Der Katalysator wird abgenutscht und die rote Lösung mit 10 ml konz. HCl versetzt. Man zieht das Lösungsmittel zu 2/3 ab, nutscht den entstandenen roten Niederschlag ab, wäscht mit Aceton und trocknet über P_2O_5/KOH im Vakuum. Man erhält ein rotes Pulver, 1,5 g (81 % d. Th.), das ab 205 °C HCl abspaltet und sich ab 250 °C unter Dunkelfärbung zersetzt.

DC (FM 1): im UV (366 nm) kaum fluoreszierender,
im Tageslicht gelber Fleck am Start, der sich
mit Ehrlichs-Reagenz braun färbt.

$C_{28}H_{24}N_{10} \times 5 HCl \times 5H_2O$ (772,95; Base 500,57)

11,4 mg Einwaage 0,74 ml 0,1N $AgNO_3$

Ber. Cl 22,9 %	C 43,51 %	H 5,08 %	N 18,12 %
Gef. Cl 22,9 %	C 43,57 %	H 4,12 %	N 17,69 %

IR (KBr): 3600-2500 (breite strukt. Bande NH),
1590-1560 (verbreiterte Bande mit NH Def.),
1360 (C-N Val.).

Reindarstellung von:

5-(5'-Ethoxycarbonyl-2,2'-imino-bis-benzimidazol)carboxamidin-dihydrochlorid (36) ⁷⁸⁾

Die Suspension von 1,38 g (4,0 mmol) 5-(5'-Ethoxycarbonyl-2,2'-imino-bis-benzimidazol)carbonitril ⁷⁸⁾ in einer Mischung von 10 ml Ethanol und 90 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform wird unter Kühlung im Eis/Kochsalzbad mit trockenem HCl-Gas gesättigt und gut verschlossen 7 Tage im Kühlschrank bei 0 - 5 °C unter gelegentlichem Umschwenken aufbewahrt. Nach dieser Zeit läßt sich mittels DC kein Ausgangsprodukt mehr nachweisen, worauf durch Einrühren in 400 ml absoluten Ether weißes Imidoester-hydrochlorid ausgefällt wird. Man läßt absitzen, nutscht über ein Hartfilter ab, wäscht den Filterrückstand mit absolutem Ether.

Man löst in 100 ml Ethanol und sättigt unter Eiskühlung mit trockenem Ammoniak-Gas.

Beim Stehen über Nacht bei Raumtemperatur fällt ein gelbes Produkt aus. Man nutscht ab und suspendiert, zur Entfernung lipophiler Nebenprodukte zweimal gründlich mit 200 Aceton und nutscht ab. Das Produkt wird in 100 ml Ethanol suspendiert und durch Zugabe von 10 ml ethanolischer Salzsäure in Lösung gebracht. Man fällt mit 600 ml abs. Ether das Hydrochlorid, nutscht ab und löst den Niederschlag in 60 ml Wasser von etwa 50 °C. Man versetzt mit Aktivkohle, filtriert und fällt durch Zutropfen von 6 ml konz. Salzsäure das Dihydrochlorid aus.

Man erhält ein farbloses Pulver, 0,5 g (46 % d. Th.), das im DC mit n-Butanol/Eisessig/Wasser (6/2/2) als Fließmittel einen blau fluoreszierenden Fleck im UV (366 nm) bei hRf 55 zeigt.

$C_{18}H_{17}N_7O_2 \times 2HCl \times 2,5 H_2O$ (481,34; Base 363,38)

KF-Wasserbestimmung: 98,5 mg Einwaage 1,78 ml methanol.
Jodlsg. F = 5,18

Ber. H₂O 9,3 %

Gef. H₂O 9,4 %

7,9 mg Einwaage 0,33 ml 0,1N AgNO₃

Ber. Cl 14,7 % C 44,92 % H 5,03 % N 20,37 %

Gef. Cl 14,6 % C 45,53 % H 4,68 % N 20,38 %

MS m/e (rel. Int.): 363 (0,5) M⁺, 346 (100) (M -NH₃)⁺

218 (10) (M -NH₃-C₂H₄)⁺,

301 (10) (M -NH₃-OC₂H₅)⁺.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 JANCSO, N. v. und H. v.:
Z. Immunitätsforsch. 86, 1 (1935)

- 2 SCHERN, K., ARTAGAVEYTIA-ALLENDE, R.:
Z. Immunitätsforsch. 89, 21 und 484 (1936)

- 3 LOURIE, E. M., YORKE, W.:
Ann. Trop. Med. Parasitol. 31, 435 (1937)

- 4 KING, H., LOURIE, E. M., YORKE, W.:
Ann. Trop. Med. Parasitol. 32, 177 (1938)

- 5 KING, H., LOURIE, E. M., YORKE, W.:
Lancet 2, 1360 (1937)

- 6 MAY & BAKER Ltd. (EWINS, A.J., ASHLEY, J. N.):
Brit. Pat. 510 097 (27.7.1939)
ref. C. A. 34, 4079³ (1940)

- 7 LOURIE, E. M., YORKE, W.:
Ann. Trop. Med. Parasitol. 33, 289 (1939)

- 8 FULTON, J. D., YORKE, W.:
Ann. Trop. Med. Parasitol. 36, 131 (1942)

- 9 ASHLEY, J. N., BARBER, H.J., EWINS, A. J., NEW-
BERRY, G., SELF, A. D. H.:
J. Chem. Soc. 1942, 103

- 10 JENSCH, H.:
Arzneim. Forsch. 5, 634 (1955)

- 11 FARBWERKE HOECHST AG (JENSCH, H.)
D. B. P. 878 651 (22.5.1951)
ref. Chem. Zentralbl. 54, 1544 (1954)
US-Pat. 2 673 197 (23.3.1954)
ref. C.A. 49, 6303 h (1955)
- 12 DANN, O., HIEKE, E., HAHN, H., MISERRE, H.-H.,
LÜRDING, G., RÜSSLER, R.:
Justus Liebigs Ann. Chem. 734, 23 (1970)
- 13 HENRY, A. J.:
Nature 152, 690 (1943)
- 14 DANN, O., BERGEN, G., DEMANT, E., VOLZ, G.:
Justus Liebigs Ann. Chem. 749, 68 (1971)
- 15 RUFF, J.:
Dissertation Erlangen 1979
- 16 BOWER, J. D., STEPHENS, F. F., WIBBERLEY, D. G.:
J. Chem. Soc. 1950, 3341
- 17 TIDWELL, R. R., GERATZ, J. D., DANN, O., VOLZ, G.,
ZEH, D., LOEWE, H.:
J. Med. Chem. 21, 613 (1978)
- 18 LOEWE, H., URBANIETZ, J.:
Arzneim. Forsch. 24, 1927 (1974)
- 19 FARBWERKE HOECHST AG (ROESNER, M., LOEWE, H.,
RAETHER, W.):
Ger. Offen. 2 711 362 (16.3.1977)
ref. C. A. 90, 38914 x (1979)

- 20 FARBWERKE HOECHST AG (ROESNER, M., RAETHER, W.):
Ger. Offen. 2 804 835 (4.2.1978)
ref. C. A. 92, 41942 b (1980)
- 21 VOGLER, H., RÜTTCHER, D.:
Symposium über Trypanocide fluoreszierende
Diamidine, Erlangen 19/20.2.1982, S. 53
- 22 KURTH, P.:
in METHODEN DER ORGANISCHEN CHEMIE
(HOUBEN-WEYL-MÜLLER), 4. Aufl. Bd. VIII,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952
S. 325 ff und die dort zitierte Literatur
- 23 FISONS Ltd. (MC. CLOSKEY, P. SIZELAND, R. A.):
German Patent 2 014 293 (1970)
ref. C. A. 74, 3619 x, (1971)
- 24 PETROW, A. S., SOMIN, I. N.:
Khim. Geterotsikl. Soedin. 1966, 472
- 25 HOLAN, G., SAMUEL, E. L.:
J. Chem. Soc. C 1967, 25
- 26 KONOPSKI, L., SERAFIN, B.:
Rocznik. Chem. 51, 1783 (1977)
- 27 DIMROTH, K., AURICH, H. G.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 98, 3902 (1965)
- 28 BOGERT, M. T., WISE, L. E.:
J. Am. Chem. Soc. 32, 1497 (1910)
- 29 HOLZHEID, R.:
Dissertation Erlangen 1982

- 30 BOGERT, M. T., WISE, L. E.:
J. Am. Chem. Soc. 34, 701 (1912)
- 31 LE BRIS, M.-T., WAHL, H.:
Bull. Soc. Chim. Fr., 1959, 343
- 32 SCHREPFER, A.:
Dissertation in Vorbereitung
- 33 ULLMANN 'S ENCYCLOPÄDIE DER TECHNISCHEN CHEMIE
3. Auflage, Bd. 12, 763
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1960
- 34 GRIESSMEIER, H.:
Dissertation Erlangen 1979
- 35 I. G. FARBENINDUSTRIE AG (BRAUN, W., KÜBERLE, K.)
D. R. P. 728 948 (25.10.1936)
ref. Chem. Zentralbl. 1943 I, 1617
- 36 FRIEDMAN, L., SHECHTER, H.:
J. Org. Chem. 26, 2522 (1961)
- 37 LUETZOW, A. E., VERCELLOTTI, J. R.:
J. Chem. Soc. (C) 1967, 1750
- 38 HOLLEMAN, A. F., BEEKMAN, J. W.:
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 23, 253
- 39 SANGER, F.:
Biochem. 39, 507 (1946)
- 40 DUNLOP, H. G., MACRAE, T. F., TUCKER, S. H.:
J. Chem. Soc. 1934, 1672

- 41 ORGANIKUM:
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976
15. Aufl. S. 498
- 42 MUTH, H., SAUERBIER, M.:
in METHODEN DER ORGANISCHEN CHEMIE
(HOUBEN-WEYL), 4. Aufl. Bd. IV/1c
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1980
S. 611 ff und die dort zitierte Literatur
- 43 WRIGHT, J. B.:
Chem. Reviews 48, 397 (1951)
- 44 PINNER, A.:
Die Iminoäther und ihre Derivate, Verlag
Oppenheim, Berlin 1892
- 45 FLEISCHMANN, P.:
Dissertation Erlangen 1981
- 46 BRENGEL, E.:
Dissertation Erlangen 1982
- 47 ANSLOW, W. K., KING, H.:
Org. Synth., Coll. Vol. I, S. 298
John Wiley & Sons, Inc., New York 1941
- 48 WILSHIRE, J. F. K.:
Aust. J. Chem. 20, 2269 (1967)
- 49 FERM, R. J., RIEBSOMER, J. L.:
Chem. Reviews 54, 593 (1954)
- 50 SONN, A.:
U. S. patent 2 161 938 (13.6.1939)
ref. C. A. 33, 7316 (1939)
German patent 615 227 (17.10.1935)
ref. C. A. 30, 487 (1936)

- 51 DR. A. WANDER AG:
Neth. Appl. 6 505 224 (C1 C 07 d), Oct. 25, 1965
Swiss. Appl. Apr. 24, 1964
ref. C. A. 64, 19634 h (1966)
- 52 SCHÄFER, B.:
Dissertation in Vorbereitung
- 53 MANN, U.:
Dissertation in Vorbereitung
- 54 UNTERHALT, B.:
Dtsch. Apoth. Ztg. 109, 1143 (1969)
- 55 GLUTH, W. P.:
Dissertation Erlangen 1982
- 56 OXLEY, P., SHORT, W. F.:
J. Chem. Soc. 1947. 497
- 57 HOFMANN, A. W.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 11, 338 (1878)
- 58 KINDLER, K.:
Chem. Zentralbl. 1924 I, 2633
- 59 HOECHST AG (SÖDER, A.):
German patent 2 822 113 (25.5.1978)
ref. C. A. 91, 174981 q (1979)
- 60 MINET, G.:
Dissertation Erlangen 1980
- 61 KOLB, R.:
Dissertation Erlangen 1983

- 62 BLATT, A. H.:
Org. Synth., Coll. Vol. II, S. 65
John Wiley & Sons, Inc., New York (1946)
- 63 HINSBERG, O.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 19, 2026 (1886)
- 64 PORAI-KOSHITS, B. A., EFROS, L. S., BOICHINOVA, E.S.:
Zh. Obshch. Khim. 23, 835 (1953)
ref. C. A. 48, 4524 a (1954)
- 65 WEIDENHAGEN, R.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 69, 2263 (1936)
- 66 BORSCHKE, W., STACKMANN, L., MARKOFF-SEMLJANSKI, J.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 49, 2233 (1916)
- 67 FUCHS, E.:
Inst. Pharm. u. Lebensmittelchemie
Univ. Erlangen-Nürnberg
Laborjournal 297
- 68 SANDMEYER, T.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 2653 (1884)
- 69 PFEIL, E.:
Angew. Chem. 65, 155 (1953)
- 70 BARBER, H.J.:
J. Chem. Soc. 1943, 79
- 71 PISKOV, V. B., KASPAROVICH, V. B. YAKOVLEVA, L. M.:
Khim. Geterotsikl. Soedin 1976, 1112
ref. C. A. 86, 5372 h (1977)
- 72 TRABER, C. H.:
Arch. Pharm. 294, 246 (1961)

- 73 PISKOV, V. B., KASPAROVICH, V. B.:
Zh. Org.-Khim. 14, 820 (1978)
- 74 CHAR, H.:
Dissertation Erlangen 1979
- 75 PHILLIPS, M. A.:
J. Chem. Soc. 1931, 1143
- 76 HARBAUM-NEUHAUS, G.:
Unveröffentlichte Versuche
- 77 WALKENHORST, E.:
Dissertation Erlangen 1970
- 78 SCHÖRGER, G.:
Dissertation Erlangen 1982
- 79 BRENGEL, E.:
Persönliche Mitteilung
- 80 FISCHER, K.:
Angew. Chem. 48, 394 (1935)
- 81 Hausvorschrift nach Methode A
des Europäischen Arzneibuchs Band I
- 82 PORTER, Q. N., BALDAS, J.:
Mass Spektrometrie of Heterocyclic Compounds
John Wiley & Sons
New York, London, Sidney, Toronto 1971
- 83 BECKEY, H. D., SCHULTEN, H.-R.:
Angew. Chemie 87, 425 (1975)

- 84 BELLAMY, L. J.:
Ultrarotspektrum und chemische Konstitution
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1955
- 85 ALBERT, A.:
Chemie der Heterocyclen, S. 307
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1962
- 86 SCHWENDT, G.:
Fluorimetrische Analyse
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1981
- 87 DANN, O., NICKEL, P.:
Justus Liebigs Ann. Chem. 667, 101 (1963)
- 88 STECK, E. A., NACHOL, F. C., EWING, G. W., GORMAN,
N. H.:
J. Am. Chem. Soc. 70, 3406 (1948)
- 89 SCHÜRGER, G.:
Persönliche Mitteilung
- 90 GÜNTHER, H.:
NMR-Spektroskopie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973
- 91 RUMMELT, A.:
Dissertation Erlangen 1983
- 92 PRETSCH, E., CLERC, T., SEIBL, J., SIMON, W.:
Tabellen zur Strukturaufklärung organischer
Verbindungen mit spektroskopischen Methoden,
2. Aufl., Springer Verlag, Berlin 1981
- 93 LUND, H., BJERRUM, J.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 64, 210 (1931)

- 94 SCHÜRGER, G.:
Persönliche Mitteilung
- 95 BAMBERGER, E., BERLE, B.:
Justus Liebigs Ann. Chem. 273, 335 (1893)
- 96 HENKA, H., KURTH, P.:
in METHODEN DER ORGANISCHEN CHEMIE
(HOUBEN-WEYL), 4. Aufl. Bd. VIII
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952
S. 658 ff und die dort zitierte Literatur
- 97 REID, W. B., HUNTER, J. H.:
J. Am. Chem. Soc. 70, 3515 (1948)
- 98 BUEHLER, C. A., PEARSON, D. E.:
Survey of Organic Syntheses
John Wiley & Sons, Inc., New York 1970
- 99 THURMAN, J. C.:
Chem. Ind. (London) 1964, 752
- 100 DOW CHEMICAL CO, (OLAH, G. A., KUHN, S. J.)
US-Patent 3 162 675 (22.12.1964)
ref. C. A. 62, 7700 b (1965)
- 101 MORRILL, H. L.:
US-patent 2 508 415 (23.5.1950)
ref. C. A. 45, 909 (1950)
- 102 STAHL, E.:
Dünnschicht-Chromatographie
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1967
- 103 OTT, D. G., HAYES, F. N., HANSBURY, E., KERR, V. N.:
J. Am. Chem. Soc. 79, 5448 (1957)

- 104 KLEEMANN, S.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 19, 336 (1886)
- 105 ULLMANN, F., MAUTHNER, F.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 36, 4027 (1903)
- 106 LOEWE, H.:
Symposium über Trypanocide fluoreszierende
Diamidine, Erlangen 19/20.2.1982, S. 72
- 107 HARBAUM-NEUHAUS, G.:
Dissertation Erlangen 1980
- 108 VOLZ, G.:
Unveröffentlichte Versuche

LEBENS LAUF

Wiesemann Karl Heinz

- | | |
|-------------------|---|
| 9. September 1954 | Geboren in Weiden/Opf. als zweites Kind des Kaufmanns Heinz Wiesemann und seiner Ehefrau Rosa, geb. Hellerl |
| September 1961 | Eintritt in die Max-Reger-Schule in Weiden |
| September 1966 | Übertritt in das Kepler-Gymnasium in Weiden |
| 20. Juni 1975 | Abitur |
| 1. Juli 1975 | Bundeswehr bis 10. Juli 1975 |
| 1. Oktober 1975 | Pharmaziestudium in Erlangen |
| 17. März 1978 | Erster Teil des Staatsexamens |
| 14. November 1979 | Zweiter Teil des Staatsexamens |
| 18. November 1979 | Praktikum in der Bahnhof Apotheke in Lauf an der Pegnitz bis 17. November 1980 |
| 3. Dezember 1980 | Dritter Teil des Staatsexamens |
| 30. Dezember 1980 | Approbation als Apotheker |
| 15. Januar 1981 | Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft bei Prof. Dr. O. Dann am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg |
| 1. August 1981 | Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten |

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197